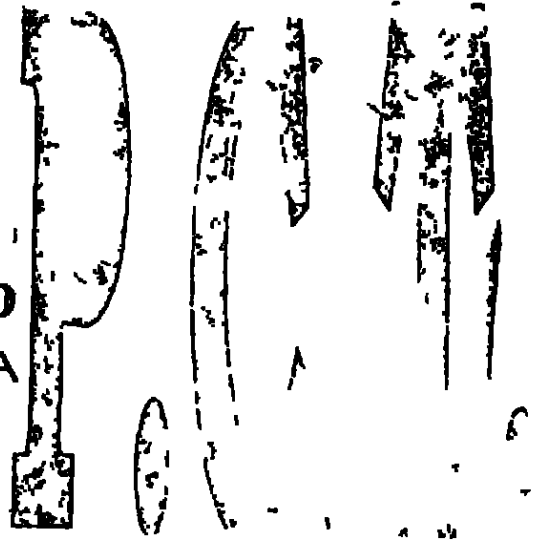


QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-127691

54 TITULO "DERIVADOS DE PIRRAZOL-PIRIMIDINA"

61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 487/04 / AG K 31/519

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
TP 53 215

77 BOGOTA, D C

25 DEC 2008

(FORMA P 10)

S. S.

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre F HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio Basilea, Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono 3284270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono 3284270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690 713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre GOETSCHI, Erwin WICHMANN, Juergen y WOLTERING, Thomas,
JohannesDirección Landhofweg 23, CH-4153 Reinach, Birkenweg 25, 79585 Steinen y
In den Abtammatten 6, D-79639 Grenzach-Wyhlen

Nacionalidad o Domicilio Alemania y Suiza

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/006302

Fecha 13/06/05

Publicación Internacional No WO 2005/123738 A1

Fecha 29/12/05

⑥

Título (54)**"DERIVADOS DE PIRRAZOL-PIRIMIDINA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

21/06/04

04102837 4

⑨

Comprobante de Pago No 06 - 91.898**Fecha 30/11/06**

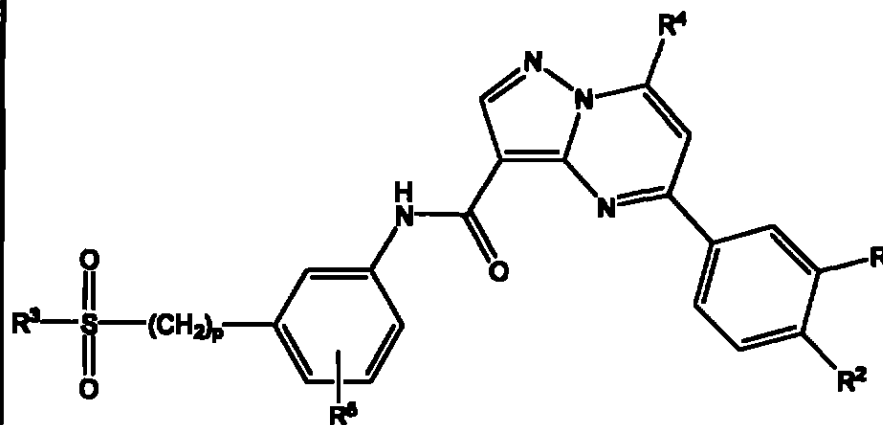
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión de los inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones

⑪

FIGURA CARACTERISTICA.



I

⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA *[Signature]*

C.C. 99 690 713 Uruquén T.P. 53 245

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-127691- -00000-0000
Feb. 2006-12-20 16:57:29 Dep 2020 NUECREACIONES
TOL 11 PATENTEYS
EVS 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio 238



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 91.896
FECHA NOVIEMBRE 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
LIGREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030 60110-6	59137762	30/11/2006	7,670,000 00



***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T P No 53 215

1 4

TRADUCCION OFICIAL No

de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, confiendo a ALICIA LLÓREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País. Suiza

Este documento público

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario publico

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea)

6 el 18 de agosto 2004

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 8835/13376

9 Sello

10 Firma

Cancillería de Estado

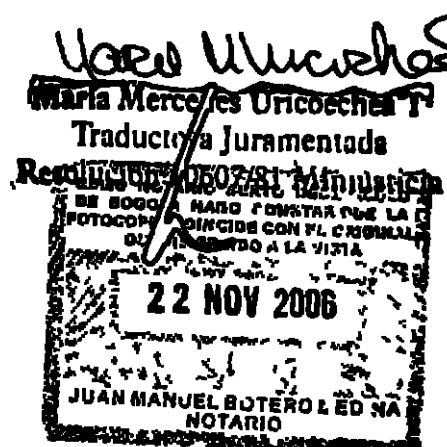
Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

Bogotá, 2 de septiembre 2004



4

GO SE AMPE
DESPEDIMIENTOS DEL TEND

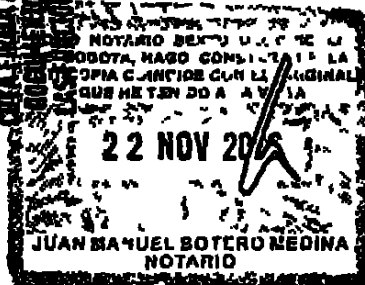
2001 SET -3 P 12:12

JMS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Mano Uncochea
CUALQUIER APARECE EN EL
BOGOTA D.C. DESERPEMA
BOGOTA D.C. INMIGRACION



5
abajo firmados, F HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No 5-83, piso 8o, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos, formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned, F HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end, to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property

Given and signed this 17 day of August 2006
F Hoffmann-L Roche AG
Fridolin Klausner
Holder of procuratorship
22 NOV 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Suiza
Basilea

(ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció
Fridolin Klausner y Denise Strebel
ambos ciudadanos y residentes suizos
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es titular del poder/mandato
de F HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía
nombrada en el documento que antecede una
sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la
ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida
para un período de duración que aún no ha
terminado, que ejerce su objeto social, conforme a
las leyes de Suiza, 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 en 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 de la sociedad
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea,
con fecha 19 Junio 1997 y verifica que de
conformidad con la legislación de dicho País, la
anterior declaración juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Switzerland
Basel

(ss

On this 17th day of August 2004
personally Fridolin Klausner and Denise Strebel,
came both Swiss citizens and Swiss residents,
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 is the Holder of
Procuration/Mandatory of F HOFFMANN-LA
ROCHE AG, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the Switzerland, domiciled at the City of Basel,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Switzerland, that the
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 purposes of the
Company
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of
June 1997 and hereby certifies that under
the laws of said Country the foregoing
acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true which he attests

Notary Public (Notario Público)

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of
two thousand and four)

Dr. Peter Kuster
Notar

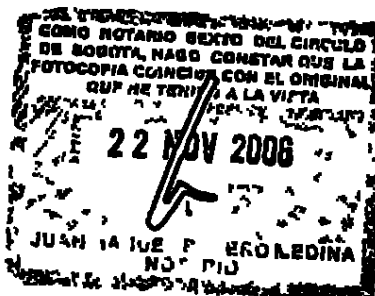
17.08.2004

2 Fr

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. - 20

Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel



OFFICIAL ATTESTATION
(Hague Convention of October 5th 1961)

1 Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by

3 in his/her function as

4 and certified by the seal of the

Certified

18. Aug. 2004

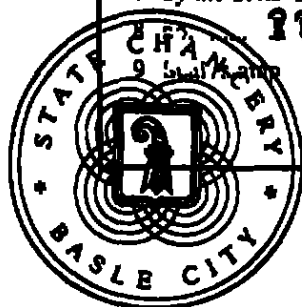
5 in Basel (Basle)

6 on

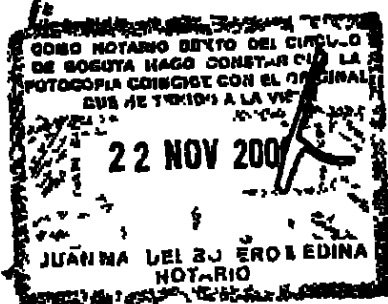
7 by the State Secretary of the Canton of Basel Stadt

8835 / 13 276

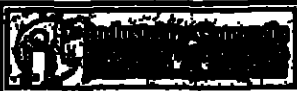
10 Signature



[Signature]
Theodor Fritsch



Extracto P
Folio 9
Tarjeta Anillo " 9
Planca " 10



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

Expediente No		06127691	No. de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones

Contiene arte Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP2005/006302

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 891 978 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 de Enero de 1999 (1999-01-20) todo el documento	1-22
P,A	WO 2005/040171 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG, WICHMANN, JUERGEN, WOLTERING, THOMAS, JOHANNES) 6 de Mayo de 2005 (2005-05-06) todo el documento	1-22

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

& documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

8 de Agosto de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

16/08/2005

Nombre y dirección del correo de ISA/

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Lauro, P

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/006302

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0891978 A	20-01-1999	EP 0891978 A2 SI 891978 T1 AT 214704 T AU 738207 B2 AU 7730298 A BR 9802482 A CA 2243234 A1 CN 1206010 A ,C CZ 9802239 A3 DE 69804273 D1 DE 69804273 T2 DK 891978 T3 ES 2172840 T3 HK 1018439 A1 HR 980398 A1 HU 9801587 A2 ID 21824 A IL 125358 A JP 3100573 B2 JP 11071380 A NO 983244 A NZ 330888 A PL 327532 A1 PT 891978 T RU 2197493 C2 TR 9801367 A2 TW 823518 B US 6950031 A ZA 9806250 A	20-01-1999 30-06-2002 16-04-2002 13-09-2001 28-01-1999 14-03-2000 18-01-1999 27-01-1999 17-02-1999 26-04-2002 31-10-2002 01-07-2002 01-10-2002 18-10-2002 30-04-1999 29-11-1999 29-07-1999 12-09-2002 16-10-2000 16-03-1999 19-01-1999 29-03-1999 01-02-1999 31-07-2002 27-01-2003 22-02-1999 11-03-2003 28-09-1999 22-01-1999
WO 2005040171 A	06-05-2005	WO 2005040171 A1 US 2005130992 A1	06-05-2005 16-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/006302

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 891 978 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 January 1999 (1999-01-20) the whole document	1-22
P, A	WO 2005/040171 A (F HOFFMANN-ROCHE AG, WICHMANN, JUERGEN, WOLTERING, THOMAS, JOHANNES) 6 May 2005 (2005-05-06) the whole document	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E* earlier document but published on or after the international filing date
- L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 2005

Date of mailing of the international search report

16/08/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 6816 Patenkamp 2
NL - 6200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

LAURO, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/006302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0891978 A	20-01-1999	EP 0891978 A2	20-01-1999
		SI 891978 T1	30-06-2002
		AT 214704 T	15-04-2002
		AU 738207 B2	13-09-2001
		AU 7730298 A	28-01-1999
		BR 9802482 A	14-03-2000
		CA 2243234 A1	18-01-1999
		CN 1206010 A ,C	27-01-1999
		CZ 9802239 A3	17-02-1999
		DE 69804273 D1	25-04-2002
		DE 69804273 T2	31-10-2002
		DK 891978 T3	01-07-2002
		ES 2172840 T3	01-10-2002
		HK 1018439 A1	18-10-2002
		HR 980398 A1	30-04-1999
		HU 9801587 A2	29-11-1999
		ID 21824 A	29-07-1999
		IL 125358 A	12-09-2002
		JP 3100573 B2	16-10-2000
		JP 11071380 A	16-03-1999
		NO 983244 A	19-01-1999
		NZ 330988 A	29-03-1999
		PL 327532 A1	01-02-1999
		PT 891978 T	31-07-2002
		RU 2197493 C2	27-01-2003
		TR 9801367 A2	22-02-1999
		TW 523518 B	11-03-2003
		US 5958931 A	28-09-1999
		ZA 9806250 A	22-01-1999
WO 2005040171 A	06-05-2005	WO 2005040171 A1	06-05-2005
		US 2005130992 A1	16-06-2005

14

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

29 de Diciembre de 2005 (29 12 2005) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/123738 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 25/00

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP2005/006302

(22) Fecha de Registro Internacional 13 de Junio de 2005
(13 06.2005)

(25) Idioma de registro INGLES

(26) Idioma de Publicación INGLES

(30) Información de Prioridad
04102837.4 21 de Junio de 2004 (21 06.2004) BP(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto
Estado Unidos) F HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH] Grenzacherstr 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores. e

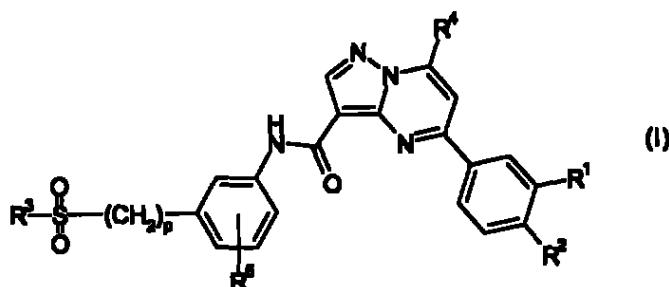
(75) Inventores/solicitantes (para los Estados Unidos únicamente)
GOETSCHI, Erwin [CH/CH], Landhofweg 23, CH-4153
Reinach (CH) WICHMANN, Juergen [DE/DE], Birkenweg
25 79585 Stetten (DE). WOLTERING, Thomas, Johannes
[DE/DE] Riedlstrasse 13, 79576 Weil am Rhein (DE)(74) Agente BRAUN, Axel Grenzacherstrasse 124 CH-4070
Basel (CH)(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible) AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible)
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroamarica (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Publicado

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas
refiéranse a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas"
que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la
Gaceta PCT

(54) Título: "DERIVADOS DE PIRRAZOL-PIRIMIDINA"

(57) Resumen La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y p son como se definen
en la descripción y reivindicaciones así como a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de por sí y como
sustancias farmacéuticamente activas, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la
invención y su producción, así como el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en el control o prevención de
enfermedades del tipo antes mencionado, y, respectivamente, para la producción de los medicamentos correspondientes.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/123738 A1

(51) International Patent Classification⁷
A61K 31/519, A61P 25/00

C07D 487/04

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KM, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/006302

(22) International Filing Date: 13 June 2005 (13.06.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

04102837.4

21 June 2004 (21.06.2004)

EP

(71) Applicant (for all designated States except US): KHOFF-MANN-LA ROCHE AG [CH/CH], Grenzacherstr. 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor; and

(73) Inventor/Applicant (for US only): GOETSCHL, Erwin [CH/CH] Landhofweg 23, CH-4153 Reinach (CH). WICHMANN, Jürgen [DE/DE] Birkenweg 25, 79585 Siefen (DE). WOLTERING, Thomas, Johannes [DE/DE] Riedstrasse 13, 79576 Weil am Rhein (DE).

(74) Agent: BMAUN, Axel Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

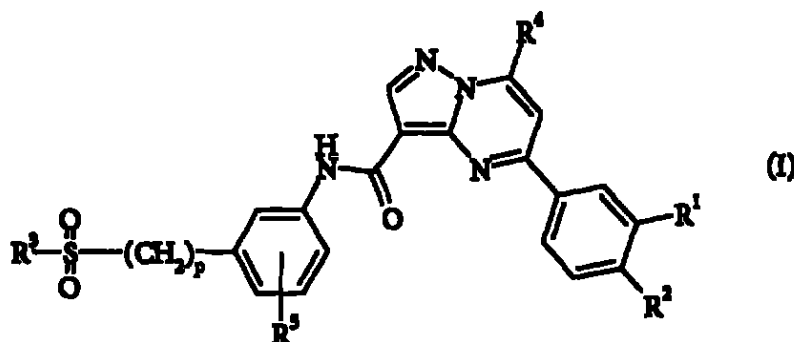
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRAZOLO-PYRIMIDINE DERIVATIVES



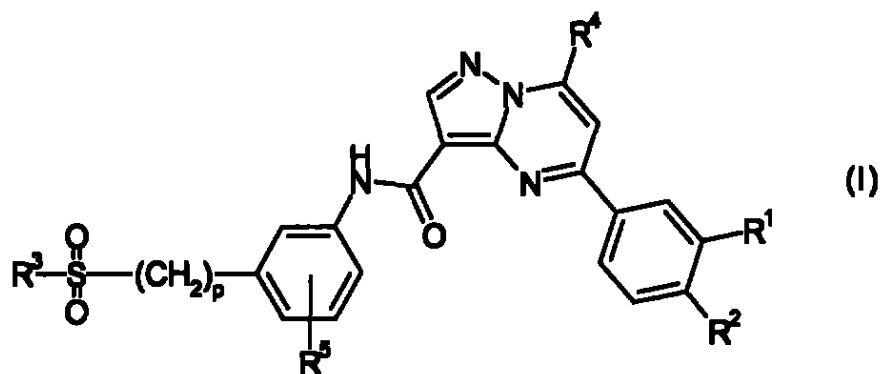
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and p are as defined in the description and claims as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof per se and as pharmaceutically active substances, their manufacture, medicaments based on a compound in accordance with the invention and their production, as well as the use of the compounds in accordance with the invention in the control or prevention of illnesses of the aforementioned kind, and respectively, for the production of corresponding medicaments.

WO 2005/123738 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1 Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

5 p es 0 o 1,

R¹ y R² independientemente de cada uno pueden ser H, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por alcoxilo inferior, alcoxilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, o CF₃,

10 R³ es alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, NR^aR^b,

R^a y R^b son independientemente seleccionados del grupo consistente en

H,

15 alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más hidroxilo, fluoro, cicloalquilo arilo, heteroarilo o NR^cR^d,

en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de H o alquilo inferior,

20 cicloalquilo,
arilo,
heteroarilo,

o R^a y R^b pueden formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

R^4 es H, Cl, alcoxilo inferior, cicloalquilo o alquilo inferior recto que está opcionalmente sustituido por uno o más F,

R^5 es H, halógeno o alquilo inferior,

así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 con la excepción de los compuestos con las siguientes fórmulas

7-(difluoro-metil)-5-(4-metilfenil)-N-[3-(4-morfolinil-sulfonil)fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida,

7-(difluoro-metil)-N-[3-(4-morfonlinilsulfonil)fenil]-
15 5-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, y

7-(difluoro-metil)-5-(4-metoxifenil)-N-[3-(4-morfoli-nilsulfonil)fenil]pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

2 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 y R^2 están independientemente
20 seleccionados del grupo consistente en H, Cl, Me, CF_3 , MeO, EtO y CF_3CH_2O- , y R^3 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 1

3 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

25 p es 0 o 1,

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados del grupo consistente en H, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por alcoxilo inferior, alcoxilo inferior

19

opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, CF_3 ,

R^3 se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, NR^aR^b , en donde R^a y R^b son independientemente seleccionados del grupo consistente

5 en

H,

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más fluoro, hidroxil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o NR^cR^d ,

en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de H

10 o alquilo inferior,

cicloalquilo,

arilo,

heteroarilo,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están
15 unidos forman un grupo 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo o 1-piperazinilo,

R^4 es H, ciclopropilo o alquilo recto inferior, que está opcionalmente sustituido por uno o más F,

R^5 es H, halógeno o alquilo inferior

20 4 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 R^3 es alquilo inferior y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 3

5 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho compuesto se selecciona a
25 partir del grupo consistente en

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

20

(3-metan sulfonil-fenil)-amida del ácido 4-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

10 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]

15 pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxí-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxí-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

25 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxí)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-

Difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
5 lico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
10 lico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

15 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

20 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metoxi-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

6 El compuesto de fórmula I de acuerdo con
25 reivindicación 3 en donde R^3 es hidroxialquilo inferior, y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p se definen como en la reivindicación 3

7 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6 en donde dicho compuesto se selecciona a

partir del grupo consistente en

(3-sulfamoylmetil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y

5 (3-sulfamoylmetil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

8 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^1 es NR^aR^b , en donde R^a y R^b son
10 seleccionados independientemente de

H,

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más hidroxilo, fluoro, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o NR^cR^d ,

15 en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de H o alquilo inferior,

cicloalquilo,

arilo,

heteroarilo,

20 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 3

9 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8 en donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo consistente en

25 (3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-

trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico ,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluoro-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-

- Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-
pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- (3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-
[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol
5 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- (3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-
fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
lico,
- [3-(2-hidroxietanosulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-
10 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-hidroxietanosulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
- 15 (3-etilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
- (3-dimetilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-
20 a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del
ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol
[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- (3-etilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-
25 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
- (3-dimetilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-

- a] pirimidina-3-carboxílico,
 (3-metilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 5 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
 (3-isopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 10 (3-metilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
 (3-isopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluoro-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 15 [3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 20 [3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 25 a] pirimidina-3-carboxílico,
 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácid 5-(4-Cl r -fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxí-líco,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílicó,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílicó,

10 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílicó,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílicó,

15 (3-isobutilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílicó,

[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-fenil]-amida del ácido 20 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílicó,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílicó,

25 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílicó;

(3-isobutilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-

- Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico,
[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-fenil]-amida del ácido
7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
5 alpirimidina-3-carboxílico,
(3-benzilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico,
(3-fenilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
10 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico,
(3-benzilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico,
15 [3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
20 alpirimidina-3-carboxílico,
(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico,
ácido (3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amida del ácido
25 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico,
[3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido
7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-

- a) pirimidina-3-carboxílico,
 (3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 5 [3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
 (3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 10 a) pirimidina-3-carboxílico,
 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 15 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 20 {3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
 {3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 25 {3-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

- {3-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
 ácid 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-piridin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
 5 ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
 pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-piridin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
 ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 10 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
 del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
 del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
 15 pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-
 (4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
 carboxílico,
- (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
 20 Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico,
- (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Difluoro-
 fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
 carboxílico,
- 25 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida

- del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
5
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
10 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
15 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
20 del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
25 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(4-metil-3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-

- Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- (4-metil-3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- {3-[bis-(2-hidroxí-etil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- {3-[bis-(2-hidroxí-etil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-hidroxí-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-hidroxí-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- (2-metil-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- (2-metil-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- (2-cloro-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- (2-cloro-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-

- a) pirimidina-3-carboxílico,
- [2-cloro-5-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-
fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 5 [2-cloro-5-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-
fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [5-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-
fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-
10 fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [5-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-
fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
15 ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 20 [3-(1-hidroximetil-ciclopentilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
- (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 25 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
Trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,
- (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-

- 7-metil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
 [3-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazol [1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico,
- 5 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Metil-5-(4-
 trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
 carboxílico,
 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
 7-etil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 10 [3-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol [1,5-a]pirimidina-
 3-carboxílico,
 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
 7-propil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 15 [3-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol [1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico,
 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
 7-ciclopropil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 20 [3-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol [1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico,
 (3-terc-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
 Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
- 25 carboxílico,
- [3-(1-hidroximetil-ciclopentilsulfamoil)-fenil]-amida
 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol [1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico,

[5-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-cicl propil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

[5-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R³ es 4-morfolinilo y R¹, R², R⁴, R⁵ y p son como se definen en la reivindicación 3

El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10 en donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo consistente en

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-

36

Cl ro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

12 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R³ es pirrolidina y R¹, R², R⁴, R⁵ y p son como se definen en la reivindicación 3

13 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12 en donde dicho compuesto se selecciona a

partir del grupo consistente en

[3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, [3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-
5 amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

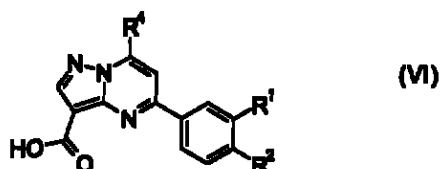
10 [3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y
15

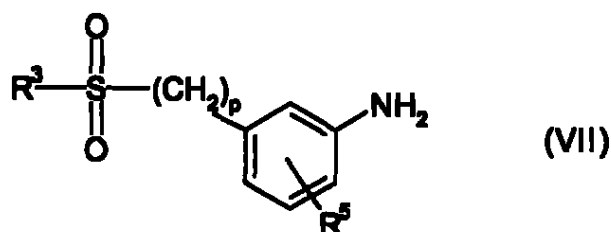
[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

14 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 como se define en la reivindicación 1

dicho proceso comprende el paso de reacción de un compuesto de fórmula VI



con un compuesto de fórmula VII



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 1,

para obtener el compuesto de fórmula I, y si se desea
5 convertir el compuesto de fórmula I en su sal de adición farmacéuticamente aceptable

15 Un compuesto preparado de acuerdo con la reivindicación 14

16 Una composición farmacéutica que contiene un
10 compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o condición en que la activación de mGluR2 juegue un papel o esté implicada

17 La composición farmacéutica de acuerdo con la
15 reivindicación 16 en donde la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos tales como psicosis, esquizofrenia, Enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficits de memoria y glioma

18 Uso del compuesto de fórmula I de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, incluyendo los compuestos con las siguientes fórmulas

7-(difluoro-metil)-5-(4-metilfenil)-N-[3-(4-morfolinil-sulfonil)fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida,,

7-(difluoro-metil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-

5-~~fenil~~]-pirazol[1,5-~~a~~]pirimidina-3-carboxamida, y

7-(~~difluoro-metil~~)-5-(4-~~met xifenil~~)-N-[3-(4-~~morfoli-~~
~~nilsulfonil~~)~~fenil~~]-pirazol[1,5-~~a~~]pirimidina-3-carboxamida,

para el tratamiento o prevención de una enfermedad
5 condición en que la activación de mGluR2 juega un papel o
está implicada

19 El uso de acuerdo con cualquiera de la
reivindicación 18 para el tratamiento o prevención de
trastornos neurológicos agudos y/o crónicos que comprenden
10 psicosis, esquizofrenia, Enfermedad de Alzheimer, trastornos
cognitivos, déficits de memoria y glioma

20 El uso del compuesto de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 18 para la elaboración de un medicamento para
el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en
15 que la activación de dmGluR2 juega un papel o está
implicada

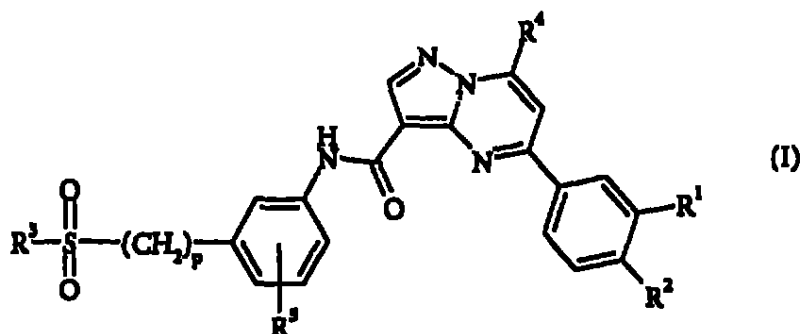
21 El uso de acuerdo con la reivindicación 20 para el
tratamiento y/o prevención de trastornos neurológicos agud s
y/o crónicos comprendiendo psicosis, esquizofrenia,
20 Enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficits de
memoria y glioma

22 La invención como se ha descrito hasta aquí

10

Claims

1 A compound according to formula (I)



wherein

5 p is 0 or 1,

R¹ and R² can independently from each other be H, halogen, lower alkyl optionally substituted by lower alkoxy, lower alkoxy optionally substituted by one or more halogen, or CF₃,

R³ is lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, or NR^aR^b,

10 R^a and R^b are independently selected from the group consisting of:

H,

lower alkyl optionally substituted by one or more hydroxy, fluoro, cycloalkyl aryl, heteroaryl or NR^cR^d

wherein R^c and R^d are independently selected from H or lower alkyl,

15 cycloalkyl,

aryl,

heteroaryl,

or R^a and R^b may form an optionally substituted 5 or 6 membered

heterocyclic ring together with the nitrogen atom to which they are attached,

20 R⁴ is H, Cl, lower alkoxy, cycloalkyl or straight lower alkyl which is optionally substituted by one or more F,

R⁵ is H, halogen or lower alkyl,

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof,

with the exception of the compounds having the following formulae

25 pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide, 7-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-N-[3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl],

pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide, 7-(difluoromethyl)-N-[3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-5-phenyl], and

41

pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide, 7-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-N-[3-(4-morpholinylsulphonyl)phenyl]

- 2 The compound of formula I in accordance with claim 1 wherein R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of H, Cl, Me, CF_3 , MeO, EtO and CF_3CH_2O- , and R^3 , R^4 , R^5 and p are as defined in claim 1

3 The compound of formula I in accordance with claim 1 wherein

p is 0 or 1,

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of H, halogen, lower alkyl optionally substituted by lower alkoxy; lower alkoxy optionally substituted by one or more halogen, or CF_3 ,

R^3 is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, NR^aR^b , wherein R^a and R^b are independently selected from the group consisting of

H,

lower alkyl optionally substituted by one or more fluoro, hydroxy, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, or NR^cR^d ,

wherein R^c and R^d are independently selected from H or lower alkyl, cycloalkyl,

aryl,

heteroaryl,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-morpholinyl, 1-pyrrolidinyl or 1-piperazinyl group,

R^4 is H, cyclopropyl or straight lower alkyl, which is optionally substituted by one or more F,

R^5 is H, halogen or lower alkyl

- 4 The compound of formula I in accordance with claim 3 R^3 is lower alkyl and R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and p are as defined in claim 3

5 The compound of formula I in accordance with claim 4 wherein said compound is selected from the group consisting of

7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;

7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;

12

- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 5 5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(3-methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 5-(3-Methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-
- 10 carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 5-(3-Ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(3-ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 15 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-4-trifluoromethyl-phenyl]-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4-trifluoromethyl-phenyl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-
- 20 carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 5-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(3-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 25 5-(3,4-Difluoro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 5-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-
- 30 carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 35 5-(3,4-Difluoro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;

- 5-(4-Chloro-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
 5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
 5 5-(4-Chloro-phenyl)-7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
 7-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
 5-(4-Chloro-phenyl)-7-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
 10 5-(4-Chloro-phenyl)-7-propyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
 5-(4-Chloro-phenyl)-7-cyclopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
 15 7-Cyclopropyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide;
 7-Chloro-5-(4-chloro-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide; and
 5-(4-Chloro-phenyl)-7-methoxy-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methanesulfonyl-phenyl)-amide.
 20

6 The compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R^3 is hydroxy-lower alkyl, and R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and p are as defined in claim 3

7 The compound of formula I in accordance with claim 6 wherein said compound is selected from the group consisting of:

- 25 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoylmethyl-phenyl)-amide, and
 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoylmethyl-phenyl)-amide.

8. The compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R^3 is NR^aR^b ,
 30 wherein R^a and R^b are independently selected from

H,

lower alkyl optionally substituted by one or more hydroxy, fluoro, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or NR^cR^d ,

wherein R^c and R^d are independently selected from H or lower alkyl,

- 92 -

cycloalkyl,
aryl,
heteroaryl,
and R¹, R², R⁴, R⁵ and p are as defined in claim 3

5 9 The compound of formula I in accordance with claim 8 wherein said compound is selected from the group consisting of:

- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
5-(3-Ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-
10 carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
7-Difluoromethyl-5-(3-ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
7-Difluoromethyl-5-(3-methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
15 5-(3-Methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid
20 (3-sulfamoyl-phenyl)-amide,
5-(4-Chloro-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
25 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
5-(4-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
5-[3-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-4-trifluoromethyl-phenyl]-7-trifluoromethyl-
30 pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
7-Difluoromethyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4-trifluoromethyl-phenyl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide,

- 93 -

- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-phenyl]-amide;
- 5 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-ethylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-dimethylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-amide;
- 10 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-ethylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-dimethylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 15 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-isopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 20 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-methylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-isopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 25 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2,2,2-trifluoro-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2,2,2-trifluoro-ethylsulfamoyl)-phenyl] amide;
- 5-(3-Methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 30 5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 35 5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;

- 7-Difluoromethyl-5-(3-methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5 5-(4-Chloro-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-isobutylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-(cyclopropylmethyl-sulfamoyl)-phenyl)-amide;
- 10 7-Difluoromethyl-5-(3-ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(3-Ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 15 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-isobutylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-(cyclopropylmethyl-sulfamoyl)-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-benzylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 20 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-phenylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-benzylsulfamoyl-phenyl)-amide;
- 25 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-phenyl)-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 30 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-(2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-phenyl)-amide;
- 35 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-tert-butylsulfamoyl-phenyl)-amide;

- 95 -

- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-phenyl]-amide,
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-tert-butylsulfamoyl-phenyl)-amide,
- 5 5-(3-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(3-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-
- 10 carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-[(pyridin-3-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-amide;
- 15 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-[(pyridin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-[(pyridin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic
- 20 acid [3-(2-pyridin-4-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-pyridin-4-yl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 25 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-
- 30 carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(3,4-Difluoro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 35 5-(3-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;

- 96 -

- 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-4-trifluoromethyl-phenyl]-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5-(3-Methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5-(3-Ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(3-ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (4-methyl-3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (4-methyl-3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-[bis-(2-hydroxy-ethyl)-sulfamoyl]-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (2-methyl-5-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (2-methyl-5-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (2-chloro-5-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (2-chloro-5-sulfamoyl-phenyl)-amide;

- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [2-chloro-5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [2-chloro-5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-2-methyl-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-2-methyl-phenyl]-amide;
- 10 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(1-hydroxymethyl-cyclopentylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 15 5-(4-Chloro-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl phenyl)-amide;
- 5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 20 5-(4-Chloro-phenyl)-7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 7-Methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 25 5-(4-Chloro-phenyl)-7-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-propyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
- 30

- 98 -

- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-propyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
 5-(4-Chloro-phenyl)-7-cyclopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
 5 5-(4-Chloro-phenyl)-7-cyclopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
 5-(4-Chloro-phenyl)-7-cyclopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-tert-butylsulfamoyl-phenyl)-amide;
 5-(4-Chloro-phenyl)-7-cyclopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(1-hydroxymethyl-cyclopentylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
 10 5-(4-Chloro-phenyl)-7-cyclopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-2-methyl-phenyl]-amide;
 7-Cyclopropyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide;
 15 7-Cyclopropyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-phenyl]-amide;
 7-Cyclopropyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid (3-tert-butylsulfamoyl-phenyl)-amide, and
 7-Cyclopropyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-2-methyl-phenyl]-amide.
 20

10 The compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is 4-morpholinyl and R¹, R², R⁴, R⁵ and p are as defined in claim 3

11 The compound of formula I in accordance with claim 10 wherein said compound is selected from the group consisting of:

- 25 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide;
 7-Difluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide;
 5-(4-Chloro-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide;
 30 5-(4-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide;
 7-Difluoromethyl-5-(3-methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide; 5-(4-Chloro-3-methyl-

- 99 -

- phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide;
- 5 5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-difluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide;
- 5-(3,4-Dichloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide;
- 5-(3-Methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide; and
- 10 5-(3-Ethoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-amide;

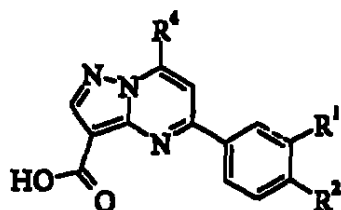
12 The compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is pyrrolidine and R¹, R², R⁴, R⁵ and p are as defined in claim 3

13 The compound of formula I in accordance with claim 12 wherein said compound is selected from the group consisting of:

- 15 7-Trifluoromethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-amide; 5-(4-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-amide;
- 7-Difluoromethyl-5-(3-methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-carboxylic acid [3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-amide;
- 20 5-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-amide;
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-amide; and
- 5-(4-Chloro-phenyl)-7-cyclopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxylic acid [3-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-amide.
- 25

14. A process for the preparation of a compound of formula I according to claim 1 as defined in claim 1

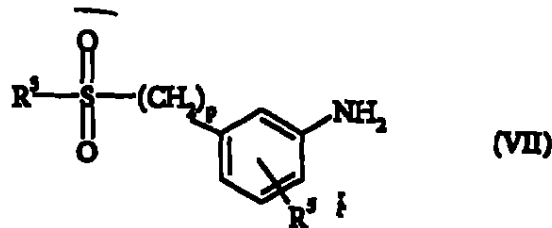
said process comprising the step of reacting a compound of formula VI



(VI)

- 30 with a compound of formula VII

- 160 -



wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and p are as defined in claim 1,
to obtain the compound of formula I, and if desired converting the compound of
formula I into its pharmaceutically acceptable addition salt.

5 15 A compound prepared according to claim 14.

16. A pharmaceutical composition containing a compound according to any one of
claims 1 to 13 for the prevention or the treatment of a disease or condition in which
mGluR2 activation plays a role or is implicated.

17 The pharmaceutical composition according to claim 16 wherein the prevention
10 or the treatment of acute and/or chronic neurological disorders such as psychosis,
schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive disorders, memory deficits and glioma.

18. Use of the compound of formula I according to any one of claims 1 to 13,
including the compounds having the following formulae:
pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide, 7-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-N-
15 [3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl];
pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide, 7-(difluoromethyl)-N-[3-(4-
morpholinylsulfonyl)phenyl]-5-phenyl], and
pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide, 7-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-N-
[3-(4-morpholinylsulphonyl)phenyl],
20 for the treatment or prevention of a disease or condition in which mGluR2 activation
plays a role or is implicated.

19 The use according to any one of claim 18 for the treatment or prevention of
acute and/or chronic neurological disorders comprising psychosis, schizophrenia,
Alzheimer's disease, cognitive disorders, memory deficits and glioma.

20 20. The use of the compound of formula I according to claim 18 for the
manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition in
which mGluR2 activation plays a role or is implicated.

8

- 101 -

21. The use according to claim 20 for the treatment and/or prevention of acute and/or chronic neurological disorders comprising psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive disorders memory deficits and glioma.

22. The invention as hereinbefore described *

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

52

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22540	PARA FUTURAS ACCIONES <i>Ver Forma PCT/IPEA/416</i>	
Solicitud internacional No PCT/EP2005/006302	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 13 06.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21 06 2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00		
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1	Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2	Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula.
3	Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden. a ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria b ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) __, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)

4	Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems ☒ Casilla No. I Bases del reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
---	--

Fecha de presentación de la demanda 23 12.2005	Fecha de terminación de este reporte 09.05 2006
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europeas D-80290 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465	Funcionario autorizado Lauro, P Teléfono No +49 89 2399 -

85

Casilla No. I Bases del reporte

- 1 Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

- 2 Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)

Descripción, Páginas

1-87 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No

1-22 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

- 3 ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (*especificar*)
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

- 4 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (*especificar*)
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*)

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1-22
	No	Reivindicaciones	
Nivel Inventvo (IS)	Si	Reivindicaciones	1-22
	No	Reivindicaciones	
Aplcabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1-22
	No	Reivindicaciones	

2 Citaciones y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Re Item V

- 1 Se hace referencia a los siguientes documentos.
D1 WO 2005/040171 A (F HOFFMANN-ROCHE AG, WICHMANN, JUERGEN, WOLTERING, THOMAS, JOHANNES) Mayo 6, 2005 (2005-05-06)
D2 EP 0 891 978 A (F HOFFMANN-LAROCHE AG) Enero 20 de 1999 (1999-01-20)
- 2 Para la presente opinión, no se tiene en cuenta D2, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud
- 3 **Novedad**
En la reivindicación 1, se han excluido tres compuestos, los cuales se pueden encontrar en la base de datos CHEMCATS, sin serles atribuida ninguna actividad

El documento D1, que se considera que representa el estado de la técnica más relevante, revela derivados de tiazolo-pirimidina que difieren de los derivados de pirazolo-pirimidina de la presente solicitud en la naturaleza del anillo núcleo y en la naturaleza de los sustituyentes de dicho anillo. Por lo tanto, se reconoce la novedad

- 4 **Nivel Inventivo**
El problema que subyace de la presente solicitud parece residir en la provisión de compuestos que sean útiles en el tratamiento o en la prevención de una serie de desórdenes neurológicos debido a su afinidad por los receptores metabotrópicos de glutamato

Los compuestos revelados en D1 poseen la misma actividad, sin embargo, debido a las numerosas diferencias estructurales con los compuestos de la presente solicitud, no puede considerarse que los presentes compuestos sean derivables de manera obvia a partir de los compuestos de D1 y por lo tanto se considera que su provisión involucra nivel inventivo

5 Observaciones adicionales

- Las expresiones "alquilo inferior", "alcoxilo inferior", etc, usadas a lo largo de las reivindicaciones, deben reemplazarse por las definiciones específicas dadas en las páginas 3-4, de lo contrario, no es claro a qué contenido de átomos de carbono se hace referencia
- La reivindicación 22 contiene una referencia inadmisibles a la descripción

Re Item V

- 1 Se hace referencia a los siguientes documentos
D1 WO 2005/040171 A (F HOFFMANN-ROCHE AG, WICHMANN, JUERGEN, WOLTERING, THOMAS, JOHANNES) Mayo 6, 2005 (2005-05-06)
D2 EP 0 891 978 A (F HOFFMANN-LAROCHE AG) Enero 20 de 1999 (1999-01-20)

2. Para la presente opinión, no se tiene en cuenta D2, que fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud

3. **Novedad**

En la reivindicación 1, se han excluido tres compuestos, los cuales se pueden encontrar en la base de datos CHEMCATS, sin serles atribuida ninguna actividad

El documento D1, que se considera que representa el estado de la técnica más relevante, revela derivados de tiazolo-pirimidina que difieren de los derivados de pirazolo-pirimidina de la presente solicitud en la naturaleza del anillo núcleo y en la naturaleza de los sustituyentes de dicho anillo. Por lo tanto, se reconoce la novedad

4. **Nivel Inventivo**

El problema que subyace de la presente solicitud parece residir en la provisión de compuestos que sean útiles en el tratamiento o prevención de una serie de desórdenes neurológicos debido a su afinidad por los receptores metabotrópicos de glutamato

Los compuestos revelados en D1 poseen la misma actividad, sin embargo, debido a las numerosas diferencias estructurales con los compuestos de la presente solicitud, no puede considerarse que los presentes compuestos sean derivables de manera obvia a partir de los compuestos de D1 y por lo tanto se considera que su provisión involucra nivel inventivo

5. **Observaciones adicionales**

- Las expresiones "alquilo inferior", "alcoxilo inferior", etc, usadas a lo largo de las reivindicaciones, deben reemplazarse por las definiciones específicas dadas en las páginas 3-4, de lo contrario, no es claro a qué contenido de átomos de carbono se hace referencia
- La reivindicación 22 contiene una referencia inadmisable a la descripción

PCT

57

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22540		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA16
International application No PCT/EP2005/006302		International filing date (day/month/year) 13 06 2005	Priority date (day/month/year) 21 06 2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV C07D487D4 A61K31/519 A61P25/00				
Applicant F. HOFFMANN LA ROCHE AG				
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2 This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 1 sheets, as follows ☐ sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto in electronic form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)				
4 This report contains indications relating to the following items. ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 23 12 2005		Date of completion of this report 09 05 2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx. 523656 epmu d Fax. +49 89 2399-4465		Authorized officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2399- 		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/EP2005/006302

Box No 1 Basis of the report

- 1 With regard to the language this report is based on the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1-87 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded"

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2005/006302

Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-22
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-22
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-22
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2005/006302

Re Item V

- 1 Reference is made to the following document
 D1 WO 2005/040171 A (F HOFFMANN-ROCHE AG, WICHMANN, JUERGEN, WOLTERING, THOMAS, JOHANNES) 6 May 2005 (2005-05-06)
 D2 EP 0 891 978 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 January 1999 (1999-01-20)
- 2 D2, which was published after the priority date of the present application, is not taken into account for the purposes of the present opinion
- 3 **Novelty**
 In claim 1, three compounds have been disclaimed which are disclosed in the database CHEMCATS, without an activity being attributed to them
 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses thiazolo-pyrimidine derivatives which differ from the pyrazolo-pyrimidine derivatives of the present application in the nature of the core ring and in the nature of the substituents on said ring Novelty is therefore acknowledged
- 4 **Inventive step**
 The problem underlying the current application appears to reside in the provision of compounds which are useful in the treatment of or prevention of a series of neurological disorders due to their affinity to the metabotropic glutamate receptors
 The same activity is possessed by the compounds disclosed in D1, however, due to the numerous structural differences with the compounds of the present application, the present compounds cannot be seen as obviously derivable from the compounds of D1 and therefore their provision is considered to involve an inventive step
- 5 **Further observations.**
 - The expressions "lower alkyl", "lower alkoxy", etc used throughout the claims should be replaced by the specific definitions given on page 3-4, otherwise it is unclear what carbon atom content is intended
 - Claim 22 contains an unallowable reference to the description Re Item V
- 1 Reference is made to the following document
 D1 WO 2005/040171 A (F HOFFMANN-ROCHE AG, WICHMANN, JUERGEN, WOLTERING, THOMAS, JOHANNES) 6 May 2005 (2005-05-06)
 D2 EP 0 891 978 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 January 1999 (1999-01-20)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2005/006302

- 2 D2, which was published after the priority date of the present application, is not taken into account for the purposes of the present opinion
- 3 **Novelty**
In claim 1, three compounds have been disclaimed which are disclosed in the database CHEMCATS, without an activity being attributed to them
Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses thiazolo-pyrimidine derivatives which differ from the pyrazolo-pyrimidine derivatives of the present application in the nature of the core ring and in the nature of the substituents on said ring. Novelty is therefore acknowledged
- 4 **Inventive step**
The problem underlying the current application appears to reside in the provision of compounds which are useful in the treatment of or prevention of a series of neurological disorders due to their affinity to the metabotropic glutamate receptors
The same activity is possessed by the compounds disclosed in D1, however, due to the numerous structural differences with the compounds of the present application, the present compounds cannot be seen as obviously derivable from the compounds of D1 and therefore their provision is considered to involve an inventive step
- 5 **Further observations.**
 - The expressions "lower alkyl", "lower alkoxy", etc. used throughout the claims should be replaced by the specific definitions given on page 3-4, otherwise it is unclear what carbon atom content is intended
 - Claim 22 contains an unallowable reference to the description

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

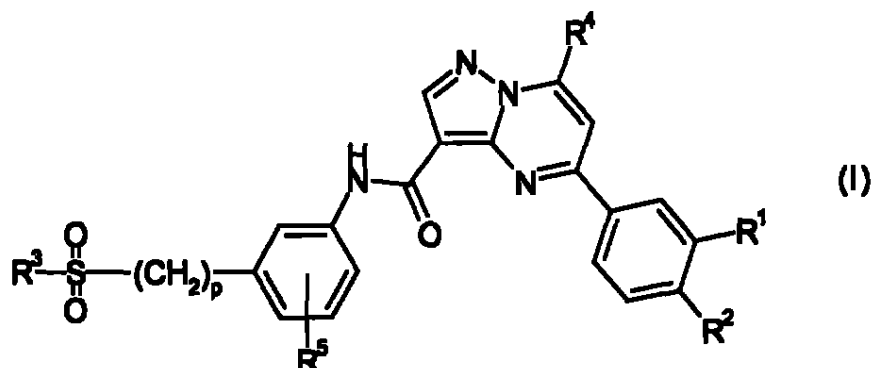


DERIVADOS DE PIRRAZOL-PIRIMIDINA

Resumen-Objeto y finalidad de la invención

5

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

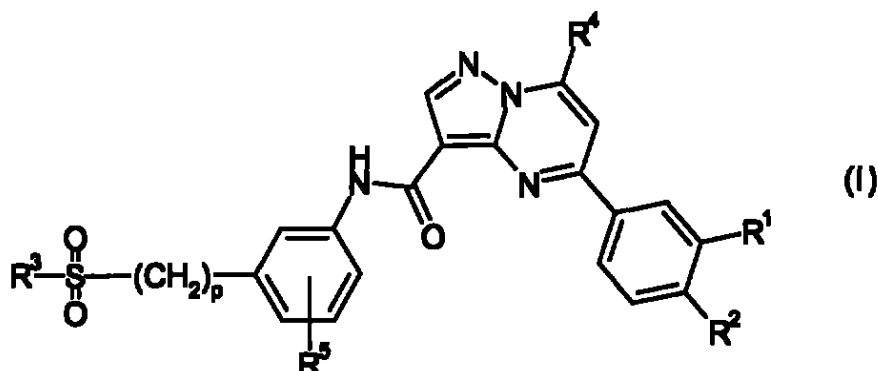


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la descripción y reivindicaciones así como a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de por sí y como sustancias farmacéuticamente activas, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades del tipo antes mencionado, y, respectivamente, para la producción de los medicamentos correspondientes

Caso 22540

La presente invención se refiere a derivad s de
pirrazol-pirimidina, un proceso para la elaboración de los
mismos, su uso para el tratamiento o prevención de
5 trastornos mediados por receptores metabotrópicos del
glutamato, su uso para la preparación de medicamentos para
tratar tales trastornos y composiciones farmacéuticas que
los contengan

En particular, la presente invención se refiere a
10 derivados de la pirrazol-pirimidina de fórmula general I



en donde

p es 0 o 1,

R¹ y R² independientemente de cada uno pueden ser H,
15 halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por
alcoxilo inferior, alcoxilo inferior opcionalmente
sustituido por uno o más halógenos, o CF₃,

R³ es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o
NR^aR^b,

20 R^a y R^b son independientemente seleccionados del grupo
consistente en

H,

alquilo inferior opcionalmente sustituido por un o
más hidroxilo, fluor, cicloalquilarilo, heteroarilo o NR^cR^d ,

en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de H
o alquilo inferior,

5 cicloalquilo,
 arilo,
 heteroarilo,

o R^a y R^b pueden formar un anillo heterocíclico de 5
o 6 miembros opcionalmente sustituido junto con el átomo de
10 nitrógeno al que están unidos,

R^4 es H, Cl, alcoxilo inferior, cicloalquilo o alquilo
inferior recto que está opcionalmente sustituido por uno
más F,

R^5 es H, halógeno o alquilo inferior,
15 así como sales farmacéuticamente aceptables de los
mismos,

con la excepción de los compuestos con las siguientes
fórmulas

 pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, 7-(difluoro-
20 metil)-5-(4-metilfenil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil],

 pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, 7-(difluoro-
metil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-5-fenil], y

 pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, 7-(difluoro-
metil)-5-(4-metoxifenil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]

25 Los tres compuestos renunciados del alcance de la
fórmula I son conocidos en las librerías químicas Dichos
tres compuestos nunca se divulgaron en relación con los
receptores metabotrópicos del glutamato

S rprendentemente se ha encontrad que l s compuestos de fórmula general I son antag nistas del receptor metabotrópico del glutamato Los compuestos de fórmula I se distinguen por propiedades terapéuticas valiosas

5 En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de estímulos se lleva a cabo por la interacción de un neurotransmisor, que se envía fuera de la neurona, con un neuroreceptor

El ácido L-glutámico, el neurotransmisor más común en
10 el SNC, juega un papel crítico en un gran número de procesos fisiológicos Los receptores dependientes del estímulo por glutamato se dividen en dos grandes grupos El primer grupo forma canales iónicos controlados por ligando Los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR) forman el
15 segundo gran grupo y, además, pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína-G

En la actualidad, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y de éstos algunos incluso tienen subtipos En base a parámetros estructurales, las diferentes
20 influencias en la síntesis de metabolitos secundarios y la diferente afinidad a compuestos químicos de bajo peso molecular, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres sub-grupos mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II y mGluR4, mGluR6, mGluR7 y
25 mGluR8 pertenecen al grupo III

Los ligandos de los receptores metabotrópicos del glutamato perteneciente al grupo II pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos

agudos y/ crónicos como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria

Otras indicaciones tratables en esta conexión son funciones cerebrales restringidas causadas por operaciones
5 bypass o trasplantes, suministro escaso de sangre al cerebro, lesiones de la medula espinal, lesiones cerebrales, hipoxia causada por embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Más indicaciones tratables son daños crónicos y agudos, corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral (ALS),
10 demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que dan lugar a funciones deficitarias del glutamato, así como p ej engarrotamiento muscular, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria,
15 adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, depresiones de disquinesia y glioma a partir de antagonistas de mGluR2 que han sido encontrados para reducir la proliferación celular en células humanas de glioma (J Neurochem March 2003, 84(6) 1288-95)

20 Objetivos de la presente invención son compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de por sí y como sustancias farmacéuticamente activas, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como el uso de los compuestos
25 de acuerdo con la invención en el control o prevención de la enfermedad del tipo anteriormente mencionado, y, respectivamente, para la producción de los medicamentos correspondientes

Los compuestos de fórmula I también pueden usarse en forma de sus profármacos. Ejemplos son ésteres, N-óxidos, ésteres de fosfato, ésteres de glicoamida, conjugados glicéridos y similares. Los profármacos pueden añadir al valor de los presentes compuestos ventajas en la absorción, farmacocinéticas en la distribución y transporte al cerebro.

La invención también se refiere al uso del compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, incluyendo los compuestos con las siguientes fórmulas:

10 7-(difluoro-metil)-5-(4-metilfenil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida,

 7-(difluoro-metil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-5-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, y

 7-(difluoro-metil)-5-(4-metoxifenil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida,

así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento o prevención de una enfermedad del tipo antes mencionado así como su uso para la producción de los medicamentos correspondientes.

20 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la presente descripción tienen las definiciones dadas a continuación. El término "alquilo inferior" denota residuos de hidrocarburos de cadena simple o ramificada saturada con 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono, así como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, y similares.

 El término "hidroxialquilo inferior" denota un residuo

de alquilo inferior en el sentido de la definición anterior que comprende uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo, preferiblemente uno. Ejemplos de residuos de "hidroxialquilo inferior" incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 5 3-propanol, 1-butanol y similares.

El término "alquenilo inferior" denota residuos de hidrocarburo de cadena simple o ramificada insaturada con 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente con 2 a 4 átomos de carbono, así como etenilo o propenilo.

10 El término "alcoxilo inferior" denota un residuo de alquilo inferior en el sentido de la definición anterior unido mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de residuos de "alcoxilo inferior" incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y similares. Ejemplos de alcoxilo inferior sustituido por uno 15 o más halógenos incluyen grupos 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "arilo" representa un grupo carbocíclico aromático que consiste en un anillo individual, o uno o más anillos condensados en los que al menos un anillo es de naturaleza aromática. El grupo arilo preferido es fenilo.

20 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o sulfuro. Son preferidos aquellos grupos heteroarilo seleccionados del nitrógeno. Ejemplos de tales grupos heteroarilo son 25 piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

El término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "cicloalquilo" significa un grupo

cicloalquilo que contiene de 3 a 12, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo

El término "anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros" denota un anillo heterocíclico que tiene 5 o 6 miembros en el anillo que comprenden al menos un átomo de carbono como un miembro del anillo y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomo(s) miembros adicionales del anillo seleccionados de N, O o S, siendo los miembros del anillo sobrantes átomos de carbono. Ejemplos de anillos heterocíclicos de 5 o 6 incluyen pero no se limitan a 1H-tetrazol, 2H-tetrazol, 1,2,3- y 1,2,4-triazol, imidazol, pirrol, 1,2,3-, 1,3,4-1,2,5- tiadiazina, 1,4-oxazina, 1,2- o 1,4-tiazina, 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, preferiblemente 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo o 1-piperazinilo. Sustituyentes para tales anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros incluyen pero no se limitan a halo, amino, nitro, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquilo, alquilo inferior, o CF₃, y preferiblemente alquilo inferior, o CF₃.

El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal derivada de un ácido o base orgánico o inorgánico

Compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos en donde

p es 0 o 1,

R¹ y R² son independientemente seleccionados del grupo consistente en H, halógeno, alquilo inferior opcionalmente

sustituido por alcóxido inferior, alquilo inferior
opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, o CF_3 ,

R^3 es seleccionado del grupo que consiste en alquilo
inferior, hidroxialquilo inferior, NR^aR^b , en donde R^a y R^b
5 son independientemente seleccionados del grupo consistente
en

H,

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más
hidróxido, fluoro, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o NR^cR^d en
10 donde R^c y R^d son independientemente seleccionados de H o
alquilo inferior,

cicloalquilo,

arilo,

heteroarilo,

15 o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están
unidos 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo o grupo 1-piperazinilo

R^4 es H, ciclopropilo o alquilo inferior recto que está
opcionalmente sustituido por uno o más F,

R^5 es H, halógeno o alquilo inferior

20 Otros compuestos preferidos de la invención son
aquellos en donde R^1 y R^2 son independientemente
seleccionados del grupo consistente en H, Cl, Me, CF_3 , MeO,
EtO y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$ y R^3 , R^4 , R^5 y p como se definen
anteriormente

25 Otros compuestos preferidos de la invención son
aquellos compuestos en donde R^3 es alquilo inferior, y R^1 ,
 R^2 , R^4 , R^5 y p son como se definen aquí anteriormente, por
ejemplo los siguientes compuestos

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

5 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

10 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
15 carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
20

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

25 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-

Trifluoro-et xi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Clor -4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol [1,5-a]

pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metoxi-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos en donde R³ es hidroxialquilo inferior,

y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p son como se definen aquí anteriormente, por ejemplo los compuestos siguientes

(3-sulfamoylmetil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

(3-sulfamoylmetil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Aún otros compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos en donde R^3 es NR^aR^b , en donde R^a y R^b son independientemente seleccionados de

H,

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más hidroxilo, fluoro, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o NR^cR^d en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de H o alquilo inferior,

cicloalquilo,

arilo,

heteroarilo,

y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p son como se definen aquí anteriormente, por ejemplo los siguientes compuestos

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxí-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-

(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoi1-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-

- [3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-piraz 1
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-
fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
5 lico,
(3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
(3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenil)-amida del ácid 7-
10 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
(3-etilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluoro-
metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,
15 (3-dimetilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluoro-
metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,
(3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil)-amida del
ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol
20 [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
(3-etilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
(3-dimetilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluoro-
25 metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,
(3-metilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Diflu r -
metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-

carboxílico ,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

5 (3-isopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-metilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

10 (3-isopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

20 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

25 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

10 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-isobutilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

25 (3-isobutilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-fenil]-amida del ácido

- 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
 (3-benzilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
5 pirimidina-3-carboxílico,
 (3-fenilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
 (3-benzilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
10 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
 [3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
15 [3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
 (3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
20 pirimidina-3-carboxílico,
 (3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
 [3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-amida del ácid
25 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
 (3-terc-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]

pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2,2-dimetil-pr pilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido
7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,

5 (3-terc-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-
trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimi-
10 dina-3-carboxílico;

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-
(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Clor -4-
15 trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimi-
dina-3-carboxílico,

{3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

20 {3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piraz l
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

{3-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
25 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

{3-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-piridin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-piridin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
5 ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

10 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-
(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
15 carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluoro-
metoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Difluoro-
20 fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
lico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

25 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluoro-
metil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida

del ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
5 del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

10 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
15

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
20 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

25 (4-metil-3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(4-metil-3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-

Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico ,

{3-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piraz
1
5 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

{3-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-
10 fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-
fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

15 (2-metil-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

(2-metil-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
20 a]pirimidina-3-carboxílico,

(2-cloro-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

(2-cloro-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
25 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]
-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-

- fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-
-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 5 [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-fenil]-
-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-fenil]-
-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
10 pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
15 ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(1-hidroximetil-ciclopentilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,
- 20 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluor -
metil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
25 7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-tert-butilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(1-hidroximetil-ciclopentilsulfamoyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoyl)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-

trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
lico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
5 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-terc-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico, y

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-
10 fenil]-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Otros compuestos preferidos de la invención son
aquellos compuestos en donde R³ es 4-morfolinilo, y R¹, R²,
R⁴, R⁵ y p son como se definen aquí anteriormente, por
15 ejemplo los compuestos siguientes

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-
20 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-
Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

25 [3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-
Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-

Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico ,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-
Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimi-
5 dina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-
Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-
10 Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-
Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico, y

15 [3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-
Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

Aún otros compuestos preferidos de la invención son
aquellos compuestos en donde R³ es pirrolidina y R¹, R², R⁴,
20 R⁵ y p son como se definen aquí anteriormente, por ejemplo
los compuestos siguientes

[3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico, [3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-
25 amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol

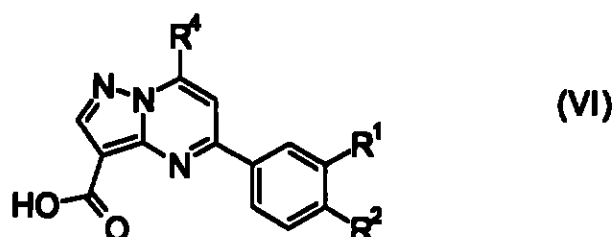
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

[3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

5 [3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

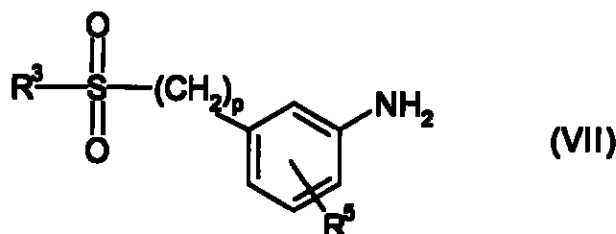
[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Los compuestos de la invención pueden estar preparados de acuerdo con un proceso que comprenda la reacción de un compuesto de fórmula VI



15

con un compuesto de fórmula VII



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y p son como se definen en la fórmula I anteriormente,

para obtener el compuesto de fórmula I, y si se desea
20 convertir el compuesto de fórmula I a su sal de adición

farmacéuticamente aceptable

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden ser elaboradas fácilmente de acuerdo con métodos conocidos de por sí y teniendo en consideración la naturaleza del compuesto para ser convertido en una sal. Ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de fórmula I

La síntesis de los compuestos intermedios de fórmula (VI) citados anteriormente pueden llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos generales siguientes I y/o Ia los cuales están esquematizados a continuación en el esquema 1 y esquema Ia. El procedimiento dado en el esquema 1 es conveniente para compuestos intermedios VI en donde R^4 es CF_3 o CHF_2 , mientras que para compuestos intermedios VI en donde R^4 es C_{1-3} alquilo lineal o ciclopropilo, se prefiere el procedimiento esquematizado en el esquema Ia.

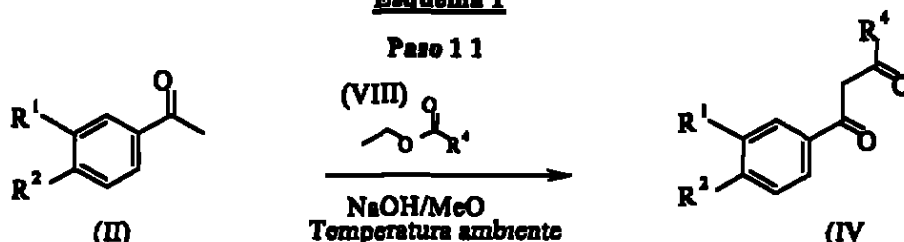
Como para la reacción del compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VI), puede ser por ejemplo llevado a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento general II el cual está esquematizado a continuación en el esquema 2. En estos esquemas (I, Ia, y II), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y p son como se definen anteriormente. Los procedimientos

I/ Ia y II son aplicables para la preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula I

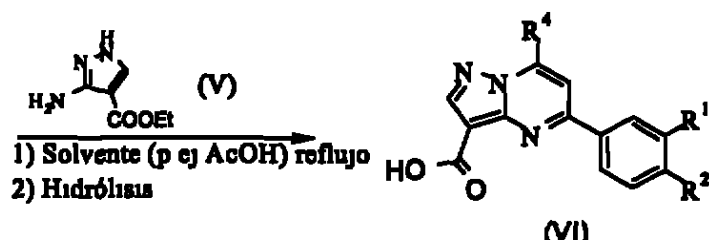
Procedimiento general I

Esquema 1

Paso 1.1



Paso 1.2



5

Paso 1.1

A una solución agitada de compuesto de fórmula (III) en un un solvente orgánico (p ej terc -butil-metil-éter) se añade a temperatura ambiente una solución de monóxido sódic en metanol seguido por una solución de compuesto de fórmula (II) en un solvente orgánico (p ej terc -butil-metil-éter) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 19 h, se enfría, se acidifica y se extrae (p ej con dietil-éter) Las capas orgánicas combinadas se lavan y se secan (p ej con MgSO_4) y se evaporan para dar el compuesto de fórmula (IV) en bruto el cual puede ser usado sin más purificación

15

Paso 1.2

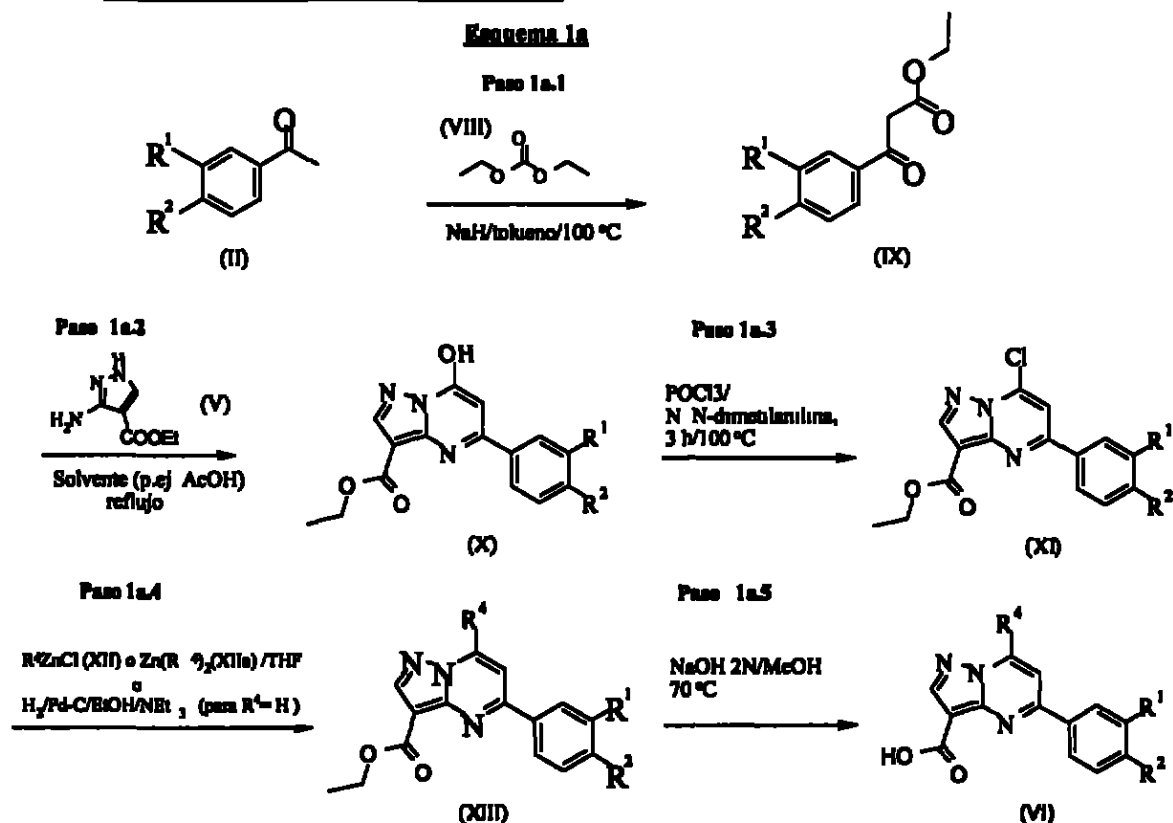
Una mezcla agitada de 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol

91

(compuesto de fórmula (V)) comercialmente disponible y el compuesto de fórmula (IV) en un ácido orgánico (p ej ácido acético) se calienta bajo condiciones de reflujo durante alrededor de 1,5 h La mezcla de reacción se evapora y el producto en bruto se disuelve en una mezcla de una base cuna vezntrada (p ej KOH en metanol y agua) La mezcla de reacción se agita a alrededor de 60 °C durante alrededor de 1,5 h, se enfría, acidifica y se cuna vezntra El precipitado se recoge por filtración y además se purifica (p ej por cristalización de dietal-éter/metanol) para dar el compuesto de fórmula (VI)

Procedimiento general Ia

Esquema Ia



Paso 1a.1

15 A una suspensión de hidruro sódico en tolueno se añaden

a continuación dietil carbonato y un compuesto de fórmula (II) La solución se calienta lentamente hasta 100 °C durante dicho proceso se produce gas hidrógeno La mezcla se agita a temperatura de reflujo durante 6 a 15 h Después de 5 enfriar la mezcla hasta 10 °C, se añade ácido acético seguido por agua helada y HCl conc La mezcla se extrae (p ej con acetato de etilo) La capa orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃, agua y salmuera, se seca (p ej con Na₂SO₄), y se evapora El 10 producto bruto de fórmula (IX) que sobra se puede usar directamente en el siguiente paso u, opcionalmente, se purifica, p ej por destilación

Paso 1a 2

Una mezcla de un compuesto de fórmula (IX) y 3-amino-4- 15 etoxycarbonil-pirazol (compuesto de fórmula (V)) se calienta, ambos se mezclan bien hasta alrededor de 150 °C durante 2 a 6 h, o preferiblemente en un solvente (tales como p ej ácido acético) durante 8 a 20 h) El producto de fórmula (X) se puede aislar por un procedimiento 20 convencional desarrollado, p ej por precipitación del producto con agua o dividiendo la mezcla de reacción entre agua y un solvente orgánico, tal como diclorometano, y el producto bruto además puede ser purificado, p ej por cristalización

25 Paso 1a 3

Un compuesto de fórmula (X) se calienta agitando con POCl₃ de 80 a 100 °C durante 1 a 15 h, preferiblemente en presencia de un catalizador básico (p ej dimetilanilina)

La mezcla se enfría y se evapora al vacío. El residuo se divide entre agua y un solvente orgánico (p ej diclorometano o acetato de etilo), las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (p ej con Na_2SO_4),
5 y se evaporaron. El producto bruto de fórmula (XI) restante puede usarse directamente en el siguiente paso o, preferiblemente, se purifica, p ej por cristalización.

Paso 1a 4

Para la preparación de un compuesto (XIII), en donde R^4
10 representa un C_{1-3} -alquilo lineal o ciclopropilo, una solución de un compuesto de fórmula (XIII), un reactivo R^4ZnCl (XII) o $\text{Zn}(\text{R}^4)_2$ (XIIf), y un catalizador de $\text{Pd}(0)$ (p ej $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ en THF se calienta a 40 hasta 70 °C durante 0,5 a 6 h. A la mezcla de reacción enfriada se añade una
15 solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan (p ej con Na_2SO_4), y se evaporan. El producto bruto puede ser usado directamente en el siguiente paso, o primeramente puede ser purificado por
20 cromatografía 1/o cristalización.

Para la preparación de un compuesto (XIII), en donde R^4 representa hidrógeno, una solución de un compuesto de fórmula (XIII) en un solvente (p ej en etanol) se agita en una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio en carbón
25 vegetal y de una base (p ej trietilamina) a 20 °C durante 0,1-0,3 h. La mezcla se filtra y el solvente se evapora para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII) en donde R^4 es hidrógeno.

un solvente (p ej THF) se añade DMF a temperatura ambiente, la solución se enfría a alrededor de de 0°C y se añade cloruro de oxalilo La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente alrededor de 3 h y se evapora para el
5 secado El precipitado se disuelve en piridina y, mientras se agita a temperatura ambiente, se añaden 4-dimetilamino-piridina y un compuesto de fórmula (VII) Se permite que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente durante alrededor de 16 h, se evapora para el secado y el producto
10 bruto se purifica (p ej por cromatografía flash en gel de sílice) para producir el producto, que además puede ser purificado (p ej por cristalización a partir de metanol/hexano)

Los compuestos de fórmula I y sus sales
15 farmacéuticamente aceptables son antagonistas del receptor metabotrópico del glutamato y pueden ser usados para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, como psicosis, esquizofrenia, Enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria
20 Otras indicaciones tratables son funciones cerebrales restringidas causadas por operaciones bypass o transplantes, suministro escaso de sangre al cerebro, lesiones de la medula espinal, lesiones cerebrales, hipoxia causada por embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia Más indicaciones
25 tratables son daños crónicos y agudos, corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral (ALS), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como

condiciones que dan lugar a funciones deficitarias del glutamat , así como p ej engarrotamient muscular, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, 5 depresiones de diskinesia y glioma a partir de antagonistas de mGluR2 que han sido encontrados para reducir la proliferación celular en células humanas de glioma (J Neurochem March 2003, 84(6) 1288-95)

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente 10 aceptables de los mismos pueden ser usados como medicamentos, p ej en forma de preparaciones farmacéuticas Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, p ej en forma de comprimidos, comprimid s recubiertos, grageas, cápsulas duras o blandas de gelatina, 15 soluciones, emulsiones o suspensiones Sin embargo, la administración también puede ser efectuada rectalmente, p ej en forma de supositorios, o parenteralmente, p ej en forma de soluciones inyectables

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente 20 aceptables de los mismos pueden ser procesados con vehícul s farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas Lactosa, almidón o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares pueden ser usados, por ejemplo, como vehículos 25 para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina Vehículos adecuados para cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y

similares, sin embargo, dependiendo de la naturaleza del principio activo, normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas blandas de gelatina. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, 5 por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Adyuvantes, como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, pueden ser usados para soluciones inyectables de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero por regla general no son 10 necesarios. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o refinados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o polioles líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes 15 humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado primero, medicamentos que 20 contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, ya que es un proceso para la producción de estos medicamentos los cuales comprenden uno o más 25 compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de posología galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La posología puede variar dentro de unos límites y, por supuesto, puede adaptarse a los requerimientos individuales en cada caso particular. En general, la posología efectiva para la administración oral o parenteral es entre 0,01-20 mg/kg/día, con una posología de 0,1-10 mg/kg/día siendo preferido para todas las indicaciones descritas. La posología diaria para un adulto de 70 kg de peso por lo tanto se sitúa entre 0,7-1400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula I y de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de medicamentos, especialmente para el control o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos del tipo antes mencionado.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de mGlu de grupo II. Los compuestos muestran actividades, medidas en el ensayo descrito abajo, de 0,060 μM o menos, generalmente 0,025 μM o menos, e idealmente de 0,010 μM o menos. En la tabla de abajo están descritos algunos valores específicos de K_i de compuestos preferidos.

Ej. No	1	74	79	88	144
K_i mGlu2 (μM)	0,03	0,067	0,011	0,015	0,007

Unión de [^3H]-LY354740 en membranas de células CHO transfectadas de mGlu2

Transfección y cultivo celular

El cDNA que codifica la proteína receptora de mGlu2 de rata en pBluescript II se subclonó en el vector pcDNA I-amp de expresión eucariótica a partir de Invitrogen Ltd 5 (Paisley, UK) Este constructo vector (pcD1mGR2) se co-transfeccionó con un plásmido psvNeo que codifica el gen para la resistencia a la neomicina, en células CHO por un método modificado de fosfato de calcio descrito por Chen & Okaiama (1988) Las células se mantuvieron en medio 10 Dulbecco's Modified Eagle con L-glutamina reducida (concentración final 2 mM) y 10% suero fetal dializado de ternera de Gibco-Invitrogen (Carlsbad, CA, USA) La selección se hizo en presencia de G-418 (1000 ug/ml final) y MCPG²² Los clones se identificaron por transcripción 15 reversa de 5 µg de RNA total, seguido por PCR usando cebadores específicos de receptores mGlu2 5'-atcactgcttgggtttctggcactg-3' y 5'-agcatcactgtgggtggcatagg agc-3' en Tris HCl 60 mM (pH 10), (NH₄)₂SO₄ 15 mM, MgCl₂ 2 mM, 25 unidades/ml Taq Polimerasa con 30 ciclos atemperando 20 a 60°C durante 1 min , extensión a 72°C durante 30 s, y 1 min A 95 °C desnaturalización

Preparación de la membrana

Las células, cultivadas como se cita anteriormente, se recogieron y se lavaron tres veces con PBS frío y congelado 25 a -80 °C El pellet se resuspendió en un tampón frío de HEPES-NaOH 20 mM conteniendo EDTA 10 mM (pH 7,4), y se homogenizó con un polytron (Kinematica, AG, Littau, Sconzerland) durante 10 s a 10 000 rpm Después de la

centrifugación durante 30 min a 4 °C, el pellet se lavó una vez con el mismo tampón, y una vez con un tampón frío de HEPES-NaOH 20 mM conteniendo EDTA 0,1 mM, (pH 7,4) El contenido de proteína se midió usando el método Micro-BCA de Pierce-Perbio (Rockford, ILO, USA) usando albúmina sérica bovina como estándar

Unión [³H]-LI354740

Después de descongelar, las membranas se resuspendieron en un tampon frío de Tris-HCl 50mM conteniendo MgCl₂ 2 mM (pH 7) (tampón de unión) La concentración final de las membranas en los ensayos fue 25 µg proteína/ml Se desempeñaron experimentos de inhibición con membranas incubadas con [³H]-LI354740 10 nM a temperatura ambiente, durante 1 hora, en presencia de varias concentraciones del compuesto a ser probado Siguiendo las incubaciones, las membranas se filtraron en filtros de vidrio fibroso Whatmann GF/B y se lavaron 5 veces con tampón frío de unión La unión no específica se midió en presencia de DCG IV 10 µM Después de la transferencia de los filtros en viales de plástico conteniendo 10 ml de fluido de centelleo Ultima-gold scintillación fluid de Perkin-Elmer (Boston, MA, USA), la radioactividad se midió por centelleo líquido en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zürich, Sconzerland)

Análisis de datos

Las curvas de inhibición se adaptaron con una ecuación logística de cuatro parámetros dando valores de IC₅₀ y coeficientes de Hill

EJEMPLOS

Síntesis de las materias primas

Algunas de las materias primas usadas en los procedimientos generales I y II están disponibles comercialmente Sin embargo algunas de las materias primas
5 citadas han estado preparadas de acuerdo con los procedimientos como se esquematizan aquí después y a menos que se especifique lo contrario, los compuestos intermedios descritos allí son compuestos nuevos Otras materias primas útiles en los procedimientos generales I y II pueden ser
10 preparadas teniendo en cuenta los siguientes ejemplos de preparación y usando métodos conocidos

Síntesis de derivados de acetofenonas (materia prima de fórmula II)

Ejemplo A.1

15 4-Metil-3-trifluorometil-acetofenona

A una solución agitada y enfriada (0°C) de terc - butanolato de potasio (1,39 g, 12 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió malonato de dietilo (1,9 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente A
20 la suspensión blanca se añadió a temperatura ambiente 4-fluoro-3-trifluorometil-acetofenona (1 g, 5 mmol) y DMSO (2 ml) La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 60°C y durante 16 h a temperatura ambiente La mezcla de reacción se enfrió (0°C), se añadió una solución de hidróxido de
25 potasio (1,09 g, 19 mmol) en (2 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 23 h La mezcla se echó dentro de hielo/agua (40 ml) y se extrajo con dietiléter (2 x 40 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml),

salmuera (30 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron El producto bruto (0,92 g) además se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 3 1) para dar el compuesto del título (0,76 g, 77%) como un
5 líquido amarillo claro MS (EI) 202,0 [M]

Ejemplo A 2

4-Etoxi-3-trifluorometil-acetofenona

A una suspensión agitada de etanolato de potasio (2,36 g, 27 mmol) en etanol (30 ml) se añadió a temperatura
10 ambiente una solución de 4-fluoro-3-trifluorometil-acetofenona (2,5 g, 12mmol) en etanol (10 ml) La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h y se evaporó Se añadió hielo/ HCl 2 N (50 ml) y la capa de agua se extrajo con dietiléter (2x 100 ml) Las capas orgánicas combinadas se
15 lavaron con hielo/agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar el compuesto del título (2,9 g, 98%) como un sólido marrón, que se usó sin más purificación MS (EI) 232,1 [M]

Ejemplo A 3

4-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-acetofenona

A una solución agitada de 4-fluoro-3-trifluorometil-acetofenona (2,5 g, 12 mmol) en DMSO (15 ml) se añadió a temperatura ambiente 2,2,2-trifluoroetanol (1,7 g, 17 mmol) e hidróxido de potasio (1,74 g, 27 mmol) La mezcla de
25 reacción se agitó durante 30 min a 40°C, se añadió hielo/ HCl 2N (50 ml) y la capa de agua se extrajo con dietiléter (2x 100 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hielo/agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4) y

se evaporaron para dar el compuesto del título (3,6 g, 98%) como un sólido marrón, que se usó sin más purificación MS (EI) 286,1 [M]

Ejemplo A 4

5 3-Metil-4-trifluorometil-acetofenona

1-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-etanona se preparó mediante la siguiente secuencia

Paso 1 5-Metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina

Bajo atmósfera de argón, una suspensión de terc-
10 butanolato de potasio (71,6 g, 625 mmol) en DMSO (150 mL) se colocó en un flasco de 1,5 L, acondicionado con un agitador mecánico. Luego se añadió el malonato de dietilo (97,9 mL, 625 mmol) gota a gota a 20 - 30 °C enfriando bajo un baño de hielo. A la suspensión densa blanca se añadió el sólido
15 comercialmente disponible 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [CAS-No 35375-74-7] (60,14 g, 250 mmol) en una porción, la mezcla se diluyó con DMSO (100 mL) y la solución roja se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 20 h a 60 °C. La mezcla se enfrió hasta 23 °C y se añadió una solución de
20 hidróxido de potasio (85%, 65,24 g, 1 mol) en agua (100 mL) gota a gota. La mezcla entonces se calentó hasta 100 °C y se agitó durante más de 4 h. La mezcla se enfrió hasta 23 °C, se diluyó con agua (ca 1000 mL), se acidificó con 37% HCl 3 a pH 3, y se extrajo tres veces con terc-butyl-metil-éter
25 (TBME). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un sólido marrón, que se trituroó con heptano caliente, se filtró y se lavó con heptano para dar el compuesto del título como un

sólido marrón (50,0 g, 91%), que se usó sin más purificación MS (ISN) 218,9 [M-H]

Paso 2 1-Bromo-5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno

5 A una mezcla agitada rápidamente de nitrato de terc-butilo (45,33 mL, 382 mmol) y bromuro de cobre (II) (76,1 g, 341 mmol) en acetonitrilo (450 mL) a 65 °C se añadió cuidadosamente el sólido 5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina del paso 1 (50,0 g, 227 mmol) Después que la
10 adición fuera completa, se continuó agitando durante más de 1 h a 65 °C La mezcla se enfrió hasta 23 °C y se vertió dentro de HCl 1 N (1000 mL), se extrajo dos veces con TBME, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ La extracción del solvente al vacío dejó un aceite marrón,
15 que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 9:1 para dar el compuesto del título como un líquido amarillo (49,8 g, 77%) MS (EI) 283,0 [M] y 285,0 [M⁺2]

Paso 3 5-Metil-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo

20 Una mezcla de 1-bromo-5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-benceno del paso 2 (49,80 g, 175 mmol) y cianuro de cobre(I) (16,5 g, 184 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (NMP) (180 mL) se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno La mezcla se enfrió hasta 23 °C y se
25 vertió en HCl 1 N, se extrajo con TBME, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ La extracción del solvente al vacío dejó un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/acetato de etilo 4:1 ->

2 1 para dar el compuest del título como un sólido amarill
claro (35,48 g, 88%) MS (EI) 230,1 [M]

Paso 4 2-Amino-5-metil-4-trifluorometil-benzonitril

Se añadió polvo de hierro (37,42 g, 670 mmol) en
5 pequeñas porciones a una suspensión agitada de 5-metil-2-
nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 3 finamente
molido (34,58 g, 150 mmol) en metanol (75 mL) y 37% HCl (93
mL) La temperatura interna se mantuvo entre 40 y 60 °C por
enfriamiento externo con un baño de agua La solución marrón
10 resultante se agitó durante 1 h a 50 °C, dando una
suspensión verde La mezcla se hechó en agua fría helada
(600 mL), el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua
para dar un sólido verde, que se disolvió en etanol
hirviendo (700 mL), se añadió carbón activo (ca 10 g) y la
15 mezcla se llevó a reflujo durante 1 h La solución caliente
se filtró y el solvente se evaporó al vacío para dejar el
compuesto del título como un sólido marrón-amarillo (23,55
g, 78%), que se usó sin más purificación MS (EI) 200,1 [M]

Paso 5 3-Metil-4-trifluorometil-benzonitrilo

20 A una solución de 2-amino-5-metil-4-trifluorometil-
benzonitrilo del paso 4 (23,34 g, 117 mmol) en THF seco (350
mL) se añadió nitrito de isoamilo (34,3 mL, 257 mmol) y la
mezcla se llevó a reflujo durante 20 h Se añadió nitrito de
isoamilo adicional (16,6 mL, 129 mmol) y la mezcla se llevó
25 a reflujo durante más de 20 h La mezcla se enfrió hasta 23
°C y se diluyó con TBME, la capa orgánica se lavó con HCl 1
N, sol sat de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ La
extracción del solvente al vacío dejó un aceite marrón

(25,82 g), que se purificó por destilación bulbo a bulbo para dar un líquido amarillo (20,11 g), que finalmente se purificó por destilación para dar el compuesto del título como un líquido amarillo (17,10 g, 79%, bp 38-42 °C a 0,8 5 mbar) MS (EI) 185,1 [M]

Paso 6 Ácido 3-Metil-4-trifluorometil-benzoico

Una mezcla de 3-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 5 (16,25 g, 88 mmol) y NaOH 3 N (88 mL, 264 mmol) en dioxano (90 mL) se llevó a reflujo durante 18 h La mezcla 10 se enfrió hasta 23 °C, se diluyó con TBME, se acidificó con HCl 1 N hasta pH 1 y se extrajo dos veces con TBME Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ La extracción del solvente al vacío dejó el compuesto del título como un sólido blanco-crema 15 (14,46 g, 81%), %, que se usó sin más purificación MS (ISN) 203,1 [M-H]

Paso 7 N-Metoxi-3,N-dimetil-4-trifluorometil-benzamida

A una suspensión de ácido 3-metil-4-trifluorometil-benzoico del paso 6 (14,1 g, 69,1 mmol), hidrocloreuro de 20 N,O-dimetilhidroxilamina (10,78 g, 111 mmol), N-metilmorfolina (12,14 mL, 111 mmol) y 4-DMAP (844 mg, 691 mmol) en DCM (230 mL) a 0 °C se añadieron hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (15,98 g, 82,9 mmol) y DMF (85 mL) La mezcla se calentó hasta 23 °C y 25 se agitó durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno La mezcla se diluyó con TBME, se lavó con agua y dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ La extracción del solvente al vacío dejó el compuesto del título como un aceite marrón

110

(16,92 g, 99%), que se usó sin más purificación MS (ISP) 248,0 [M⁺H]

Paso 8 1-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-etanona

A una solución de N-metoxi-3,N-dimetil-4-trifluorometil-benzamida del paso 7 (16,90 g, 68,36 mmol) en THF (280 mL) a -5 °C se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en dietiléter (45,6 mL, 136,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, entonces se calentó hasta 23 °C y se continuó agitando a 23 °C durante más de 1,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadió HCl 1 N (100 mL) gota a gota a la mezcla y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se separó, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La extracción del solvente al vacío dejó el compuesto del título como un líquido marrón claro (12,87 g, 93,1%), que se usó sin más purificación MS (EI) 202,1 [M].

Ejemplo A.5

3-Etoxi-4-trifluorometil-acetofenona

1-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-etanona se preparó mediante la siguiente secuencia:

Paso 1 5-Etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina

A EtOH (500 mL) se añadió metal de potasio (ca 21 g, ca 537 mmol) y la vigorosa reacción tuvo que ser enfriada con un baño de hielo. Se continuó agitando hasta que todo el metal potásico se disolvió. Se añadió el sólido comercialmente disponible 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [CAS-No 35375-74-7] (57,74 g, 240 mmol) en una

porción y la mezcla rojo scur resultante se agitó a 55-60 °C durante 4 días La mezcla de reacción caliente se vertió en agua lentamente (ca 2000 mL), se ajustó el pH con HCl conc hasta pH 2, el precipitado amarillo se filtró, se lavó
5 con con H₂O y se secó con aire a 60 °C para dar un sólido amarillo (57,81 g, 96%), que se usó sin más purificación MS (ISN) 249 [M⁺H]

Paso 2 1-Bromo-5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-bence-
no

10 El sólido 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina del paso 1 (57,81 g, 231 mmol) se añadió lentamente sobre 15 min a una mezcla agitada rápidamente de nitrito de terc-butilo (45,8 mL, 347 mmol) y bromuro de cobre (II) anhidro (77,4 g, 347 mmol) en acetonitrilo (462 mL), que se calentó
15 hasta 65 °C en un baño de aceite Se continuó agitando a 65 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta 23 °C, se vertió en HCl 1 N, se saturó con NaCl sólido, se extrajo con TBME, se secó sobre MgSO₄ La extracción del solvente al vacío dejó un aceite marrón oscuro (74,5 g)
20 Cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc 4 1 dió el compuesto del título como un sólido amarillo (63,03 g, 87%) MS (EI) 313,0 [M] y 315,0 [M⁺2]

Paso 3 5-Etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitril

Una mezcla de 1-bromo-5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-
25 benceno del paso 2 (61,81 g, 197 mmol) y CuCN (18,51 g, 207 mmol) en NMP (197 mL) se calentó hasta 150 °C durante 30 min Se enfrió hasta 23 °C, se vertió en HCl 1 N, se extrajo con TBME, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ La

extracción del solvente al vacío dejó un aceite marrón
Cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc
4:1 dio el compuesto del título como un sólido amarillo
(46,73 g, 91%) MS (EI) 260,1 [M]

5 Paso 4 2-Amino-5-etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo

Se añadió polvo de hierro (40,96 g, 733 mmol) en
porciones pequeñas más de 5 min a una suspensión agitada de
5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 3
finamente molido (42,79 g, 164,5 mmol) en MeOH (85 mL) y HCl
10 conc (102 mL) enfriándose con un baño de agua manteniendo
la temperatura interna a 40-50 °C La mezcla resultante se
agitó durante más de 1 h a ca 50 °C y entonces se vertió en
agua fría helada (700 mL) El precipitado se filtró, se lavó
con agua, se secó, y se disolvió en EtOH hirviendo (800 mL),
15 se añadió carbón activo (ca 10 g), la mezcla se llevó a
reflujo durante 45 min, la solución caliente se filtró y se
evaporó hasta secarse para dejar un sólido amarillo (31,81
g, 84%), que se usó sin más purificación MS (EI) 230,1 [M]

Paso 5 3-Etoxi-4-trifluorometil-benzonitrilo

20 A una solución de 2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-
benzonitrilo del paso 4 (31,62 g, 137,4 mmol) en THF seco
(410 mL) se añadió nitrito de isoamilo (40,4 mL, 302 mmol) y
la mezcla se llevó a reflujo durante 16 h El solvente se
extrajo al vacío para dar un aceite naranja, que se disolvió
25 en sol sat de NaHCO₃, se extrajo tres veces con
dietiléter Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
HCl 1 N y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ La extracción
del solvente al vacío dejó un aceite naranja, que se

HB

purificó por destilación doble de Kugelrohr (hasta temperatura de baño de 160 °C a 1,5 mbar) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (25,06 g, 85%) MS (EI) 185,1 [M]

5 Paso 6 1-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-etanona

A una solución de 3-etoxi-4-trifluorometil-benzonitril del paso 5 (5,00 g, 23,2 mmol), bromuro de cobre(I) (100 mg, 0,7 mmol), terc -butildimetilclorosilano (4,20 g, 27,9 mmol) en THF seco (30 mL) a -70 °C se añadió gota a gota una
10 solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en dietiléter (13,2 mL, 39,6 mmol) La mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min, entonces se calentó hasta 0 °C y se continuó agitando a 0 °C durante más de 2 h bajo atmósfera de nitrógeno Se vertió la mezcla de reacción en hielo y sol sat de NH₄Cl, se extrajo
15 tres veces con dietiléter, se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ La extracción del solvente al vacío dejó un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc 4 1 para dar el compuesto del título como
20 un líquido amarillo (1,84 g, 34%) MS (EI) 232 [M]

Ejemplo A.6

3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-acetofenona

1-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-etanona se preparó mediante la siguiente secuencia

25 Paso 1 2-Nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenilamina

5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No 35375-74-7] (72,2 g, 300 mmol) se

11A

disolvió en DMSO (600 mL) y se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (270 mL) a 23 °C, la reacción ligeramente exotérmica se enfrió con un baño de hielo. Se añadió KOH (85%, 99,0 g, 1500 mmol) lentamente y la mezcla de reacción rojo oscuro se agitó a 23 °C durante 4 días. Transferida en un frasco de 3 L y 1500 mL de H₂O se añadieron bajo un baño de hielo enfriando, se acidificó con HCl 3 N y se agitó a 23 °C durante 3 h, se filtró el precipitado amarillo, se lavó con H₂O y se secó en aire a 60 °C para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (89,47 g, 98%) MS (ISN) 303,1 [M⁺H]

Paso 2 1-Bromo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benceno

El sólido 2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenilamina del paso 1 (24,28 g, 80 mmol) se añadió lentamente sobre 15 min a una mezcla agitada rápidamente de nitrato de terc-butilo (14,23 mL, 120 mmol) y bromuro de cobre(II) anhidro (26,75 g, 120 mmol) en acetonitrilo (160 mL), la cual se calentó hasta 65 °C en un baño de aceite. Se continuó agitando a 65 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 23 °C, se vertió en HCl 1 N, se saturó con NaCl sólido, se extrajo con TBME, se secó sobre MgSO₄. La extracción del solvente al vacío dejó un aceite marrón oscuro (35,57 g). Cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc 4:1 dio el compuesto del título como un sólido naranja (30,54 g, 104%), que se usó sin más purificación MS (EI) 367 [M] y 369 [M⁺2]

Paso 3 2-Nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluoro-

metil-benzonitrilo

Una mezcla de 1-bromo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-
etoxi)-4-trifluorometil-benceno del paso 2 (30,54 g, 83,0
mmol) y CuCN (7,80 g, 87,1 mmol) en NMP (83 mL) se calentó
5 hasta 150 °C durante 30 min. Se enfrió hasta 23 °C, se
vertió en HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con
salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La extracción del solvente
al vacío dejó un aceite marrón oscuro (33,9 g).
Cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc
10 9:1 → 4:1 dio el compuesto del título como un sólido
amarillo (22,05 g, 85%). MS (EI) 314 [M]

Paso 4 2-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluoro-
metil-benzonitrilo

Se añadió polvo de hierro (15,80 g, 283,0 mmol) en
15 pequeñas porciones más de 5 min a una suspensión agitada de
2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzo-
nitrilo del paso 3 (19,93 g, 63,4 mmol) finamente molido en
MeOH (32 mL) y HCl conc (40 mL) con un baño de agua fría
manteniendo la temperatura interna a 25-35 °C. La mezcla
20 resultante se agitó durante más de 1 h a ca 30 °C y
entonces se vertió en agua fría helada (400 mL). El
precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó, y se
disolvió en EtOH hirviendo (400 mL), carbón activo (ca 10
g) se añadió, la mezcla se llevó a reflujo durante 45 min,
25 la solución caliente se filtró y se evaporó para secarse y
dejar un sólido verde oscuro (15,96 g, 84%), que además se
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con
heptano/EtOAc 4:1 para dar el compuesto del título como un

sólido amarillo (14,56 g, 81%) MS (ISN) 283 [M-H]

Paso 5 3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo

A una solución de 2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 4 (14,47 g, 50,9 mmol) en THF seco (153 mL) se añadió nitrato de isoamilo (15,0 mL, 112,0 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante 20 h. El solvente se extrajo al vacío para dar un aceite naranja, que se disolvió en TBME, se lavó con HCl 1 N, sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La extracción del solvente al vacío dejó un sólido marrón (15,05 g), que se purificó mediante la destilación de Kugelrohr (baño de temperatura a más de 155 °C a 1,2 mbar) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (10,83 g, 79%) MS (EI) 269 [M]

Paso 6 Ácido 3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzoico

Una mezcla de 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzonitrilo del paso 5 (8,75 g, 33 mmol) y NaOH 3 M (3,9 g, 98 mmol en 33 mL H₂O) en dioxano (33 mL) se llevó a reflujo durante 7,5 h. Se vertió sobre hielo, se acidificó con HCl conc. hasta pH 1, se saturó con NaCl sólido, se extrajo con TBME, se secó sobre MgSO₄. La extracción del solvente al vacío dejó el compuesto del título como un sólido blanco-crema (9,22 g, 98%), que se usó sin más purificación MS (ISN) 286,9 [M-H]

Paso 7 N-Metoxi-N-metil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzamida

A una mezcla de hidrocloruro de ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzoico del paso 6 (9,22 g, 32 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina (5,00 g, 51 mmol), N-metilmorfolina (5,62 mL, 51 mmol) y 4-DMAP (391 mg, 3,2 mmol) en DCM (100 mL) y DMF (20 mL) a 0 °C se añadió hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (7,36 g, 38 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 18 h. Se vertió sobre hielo HCl 1 N frío, se extrajo con TBME, se lavó con sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La extracción del solvente al vacío dejó el compuesto del título como un aceite marrón (10,555 g, 100%), que se usó sin más purificación. MS (EI) 331,0 [M]

Paso 8 1-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-etanona

A una solución de N-metoxi-N-metil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-benzamida del paso 7 (10,467 g, 32 mmol) en THF (100 mL) a -5 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 21,1 mL, 64 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, entonces se calentó hasta 23 °C, se continuó agitando durante más de 1,5 h a 23 °C. Se enfrió hasta 0 °C, se añadió HCl 1 N (150 mL) gota a gota, se continuó agitando a 23 °C durante 15 min, la mezcla se diluyó con TBME, las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄. La extracción del solvente al vacío dejó un sólido amarillo (9,021 g, 100%), que se usó sin más purificación. MS (EI) 286,1 [M]

Síntesis de derivados de anilina (materias primas de fórmula VII)

Ejemplo B 1

3-Amino-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulf namida

a) A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroetilamina (1,17 ml, 15 mmol) en dioxano (37 ml) se añadió a 5 temperatura ambiente cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (3,0 g, 14 mmol) y trietilamina (2,06 ml, 15 mmol) La suspensión amarilla clara se agitó a temperatura ambiente durante 4h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua 10 (100 ml) y salmuera (70 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporaron El producto bruto además se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 1 1) para producir 3-nitro-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida (3,18 g, 83%) como un sólido 15 amarillo claro MS (ISP) 283,9 [(M-H)⁻]

b) Una mezcla de 3-nitro-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida (3,12 g, 11 mmol), ditionito de sodio (8,09 g, 40 mmol), agua (21,5 ml) y 2-metoxietanol (21,5 ml) se agitó a 100°C durante 2 h, agua adicional (18,5 ml) se 20 añadió a 70°C y seguidamente se añadió HCl (37%, 18,5 ml) sobre un periodo de 10 min (evolución SO_2) La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 20 min, se vertió en hielo/agua (50 ml) y se añadió carbonato de sodio hasta que la solución llegó a ser básica La solución se extrajo con 25 acetato de etilo (3 x 75 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron El producto bruto además se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato

de etilo 1 1) para producir el compuesto del título (2,05 g, 73%) como un sólido blanco MS (ISP) 252,9 [(M-H)⁺], pf 131°C

Ejemplo B 2

5 3-Amino-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida

a) A una solución agitada de ciclopropilmetilamina (1,28 ml, 15 mmol) en dioxano (37 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (3,0 g, 14 mmol) y trietilamina (2,06 ml, 15 mmol) La suspensión
10 amarilla clara se agitó a temperatura ambiente durante 4h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (70 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron El producto bruto además se purificó por
15 cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 1 1) para producir 3-nitro-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida (3,08 g, 89%) como un sólido blanco-crema MS (ISP) 254,9 [(M-H)⁺], pf 91°C

b) La hidrogenación de una solución agitada de 3-nitro-
20 N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida (2,46 g, 10 mmol) en metanol (167 ml) en carbono/paladio (10%, 0,25 g) durante 1 h a temperatura ambiente proporcionó después de la extracción del catalizador por filtración y evaporación el compuesto del título como un líquido amarillo claro MS
25 (ISP) 225,1 [(M-H)⁺]

Ejemplo B 3

3-Amino-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida

Una mezcla de 3-nitro-N-(piridin-4-ilmetil)-benceno-

sulfonamida [CAS No 332942-34-4], comercialmente disponible] (1,23 g, 4,2 mmol), ditionito de sodio (3,09 g, 15,1 mmol), agua (10 ml) y 2 metoxietanol (10 ml) se agitó a 100°C durante 2 h, se añadió agua adicional (7 ml) a 70°C y
5 seguidamente se añadió HCl (37%, 7 ml) se añadió en un periodo de 10 min (evolución SO₂) La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 20 min, se vertió en hielo/agua (50 ml) y carbonato de sodio hasta que la solución llegó a ser básica La solución se extrajo con acetato de etilo/MeOH 9 1
10 (3 x 75 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron El producto bruto además se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/acetato de etilo 1 9) para producir el compuesto del título (0,8 g, 72%) como un sólido
15 amarillo claro MS (ISP) 261,9 [(M-H)⁻], pf 139°C

Ejemplo B 4

3-Amino-N-(2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida

a) A una solución agitada de neopentilamina (0,86 g ml, 9,93 mmol) en dioxano (25 ml) se añadió a temperatura
20 ambiente cloruro de 3-nitrobencenosulfonil (2,0 g, 9,02 mmol) y trietilamina (1,38 ml, 9,93 mmol) La suspensión amarilla clara se agitó a temperatura ambiente durante 17h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometan (3 x 75 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua
25 (100 ml) y salmuera (70 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron El producto bruto además se purificó por cristalización de acetato de etilo/hexano para producir 3-nitro-N-(2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida (2,14 g,

87%) como un sólido blanco MS (ISP) 271,1 [(M-H)⁻], pf 117°C

b) La hidrogenación de una solución mezclada 3-nitro-N-2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida (2,04 g, 7,49 mmol) en metanol (130 ml) sobre carbono/paladio (10%, 0,20 g) durante 1 h a temperatura ambiente proporcionó después de la extracción del catalizador por filtración, evaporación y cristalización de hexano el compuesto del título como un sólido blanco MS (ISP) 243,2 [(M+H)⁺], pf 99°C

10

Ejemplo B 5

3-Amino-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida

a) La hidrogenación de una solución agitada de 3-nitro-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida [CAS-No 436095-43-1, comercialmente disponible] (1,42 g, 4,84 mmol) en metanol (90 ml) y THF (50 ml) sobre carbono/paladio (10%, 0,14 g) durante 2 h a temperatura ambiente proporcionó después de la extracción del catalizador por filtración, evaporación y cristalización de acetato de etilo/hexano el compuesto del título (1,15 g, 90%) como un sólido amarillo claro MS (ISP) 264,1 [(M+H)⁺], pf 129°C

20

Ejemplo B.6

3-Amino-N-piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida

a) La hidrogenación de una solución agitada de 3-nitro-N-piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida [CAS-No 309726-30-5, comercialmente disponible] (1,37 g, 4,67 mmol) en metanol (140 ml) sobre carbono/paladio (10%, 0,14 g) durante 2 h a temperatura ambiente proporcionó después de la extracción del catalizador por filtración, evaporación y cristalización

25

de acetat de etilo/hexano el compuesto del título (1,16 g, 94%) como un sólido blanc -crema MS (ISP) 262,0 [(M-H)⁺], pf 124°C

Ejemplo B 7

5 3-Amino-N-(2-piridin-4-il-etil)-bencenosulfonamida

a) A una solución agitada de 4-(2-aminoetil)-piridina (1,21 g, 9,93 mmol) en dioxano (25 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (2,0 g, 9,02 mmol) y trietilamina (1,38 ml, 9,93 mmol). La
10 suspensión amarilla clara se agitó a temperatura ambiente durante 6h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (6 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (70 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto bruto además se
15 purificó por cristalización de metanol/hexano para producir 3-nitro-N-(2-piridin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (1,63 g, 59%) como un sólido naranja MS (ISP) 306,1 [(M-H)⁺], pf 153°C

b) La hidrogenación de una solución agitada de 3-nitr -
20 N-(2-piridin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (1,52 g, 4,95 mmol) en metanol (95 ml) y THF (55 ml) sobre carbono/paladi (10%, 0,15 g) durante 4 h a temperatura ambiente proporcionó después de la extracción del catalizador por filtración, evaporación y cristalización de acetato de etilo/hexano el
25 compuesto del título como un sólido amarillo claro MS (ISP) 276,0 [(M-H)⁺], pf 138°C

Ejemplo B.8

3-Amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benceno-

sulfonamida

- a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1-propanol (0,95 ml, 9,93 mmol) en dioxano (25 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (2,0 g, 9,02 mmol) y trietilamina (1,38 ml, 9,93 mmol) La suspensión amarilla clara se agitó a temperatura ambiente durante 6h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (70 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron El producto bruto además se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1 1) para producir 3-nitro-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida (1,04 g, 42%) como un sólido amarillo claro MS (ISP) 273,2 $[(\text{M}-\text{H})^-]$
- 15 b) La hidrogenación de una solución agitada de 3-nitro-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida (4,37 g, 15,9 mmol) en metanol (300 ml) sobre carbono/paladio (10%, 0,44 g) durante 2 h a temperatura ambiente proporcionó después de la extracción del catalizador por filtración, evaporación y 20 cristalización de acetato de etilo/hexano el compuesto del título (3,79 g, 97%) como un sólido blanco MS (ISP) 243,2 $[(\text{M}-\text{H})^-]$, pf 96°C

Ejempl B 9

3-Amino-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-
bencenosulfonamida

a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1,3-
5 propanodiol (1,04 ml, 9,93 mmol) en dioxano (25 ml) se
añadió a temperatura ambiente cloruro de 3-
nitrobencenosulfonilo (2,0 g, 9,02 mmol) y trietilamina
(1,38 ml, 9,93 mmol) La suspensión amarilla clara se agitó
a temperatura ambiente durante 6h, se vertió en agua (100
10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml) Las capas
orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera
(70 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron El product
bruto además se purificó por cromatografía en columna de gel
de sílice (heptano/ acetato de etilo 1 1) para producir N-
15 (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-3-nitro-benceno-
sulfonamida (0,65 g, 25%) como un sólido blanco MS (ISP)
289,1 $[(\text{M}-\text{H})^-]$, pf 116°C

b) La hidrogenación de una solución agitada de N-(2-
hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-3-nitro-bencenosulfon-
20 amida (0,59 g, 2,03 mmol) en metanol (60 ml) sobre
carbono/paladio (10%, 0,06 g) durante 2,5 h a temperatura
ambiente proporcionó después de la extracción del
catalizador por filtración, evaporación y cristalización de
acetato de etilo/hexano el compuesto del título (0,22 g,
25 42%) como un sólido naranja MS (ISP) 259,3 $[(\text{M}-\text{H})^-]$, pf
129°C

Ejempl B.10

3-Amino-4-cloro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benceno-sulfonamida

a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1-propan 1
5 (3,48 g, 39 mmol) en NaOH 1N (25 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (5,0 g, 19,5 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h, se vertió en salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml) Las capas
10 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó El producto bruto además se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1 4) y seguida cristalización de acetato de etilo/ heptano para producir 4-cloro-3-nitro-(2-
15 hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (0,93 g, 15%) como un sólido blanco-crema MS (ISP) 307,0 [(M-H)⁻], pf 119°C

b) Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (0,89 g, 2,89 mmol),
20 ditionito sódico (2,13 g, 10 mmol), agua (9 ml) y 2-metoxietanol (9 ml) se agitó a 100°C durante 2 h, se añadió agua adicional (6 ml) a 70°C y seguidamente se añadió HCl (37%, 6 ml) en un periodo de 5 min (evolución SO₂) La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 20 min, se
25 vertió en hielo/agua (50 ml) y se añadió carbonato sódico hasta que la solución llegó a ser básica La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se

secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El producto bruto además se purificó por cristalización de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (0,65 g, 81%) como un sólido blanco-crema MS (ISP) 277,1 $[(\text{M}-\text{H})^-]$, pf 108°C

5

Ejemplo B.11

3-Amino-N-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida

a) A una solución agitada de 2-amino-2-metil-1-propanol (3,78 g, 42 mmol) en NaOH 1N (25 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de 4-metil-3-nitrobenceno-sulfonilo (5,0 g, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6h, se vertió en salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se
15 secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El producto bruto además se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1/4) y seguida cristalización de acetato de etilo/heptano para producir (2-hidroxí-1,1-dimetil-etil)-4-metil-3-nitro-bencenosulfonamida (1,5 g, 25%) como un sólido blanco-crema MS (ISP) 287,0 $[(\text{M}-\text{H})^-]$,
20 pf 109°C

b) La hidrogenación de una solución agitada de (2-hidroxí-1,1-dimetil-etil)-4-metil-3-nitro-bencenosulfonamida (1,46 g, 5,06 mmol) en metanol (50 ml) sobre carbono/paladio (10%, 0,15 g) durante 1,5 h a temperatura ambiente proporcionó después de la extracción del catalizador por filtración, evaporación y cristalización de MeOH/ dietil-éter/hexano el compuesto del título (1,15 g, 88%) como un
25

sólido blanco-crema MS (ISP) 257,2 [(M-H)⁺], pf 133°C

Ejemplo B 12

3-Amino-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida

La hidrogenación de una solución agitada de N-(2-
5 dimetilamino-etil)-3-nitro-bencenosulfonamida [CAS-No
117082-97-0] (1,44 g, 5,27 mmol) en metanol (145 ml) on
carbon/paladio (10%, 0,14 g) durante 2,5 h a temperatura
ambiente proporcionó después de la extracción del
catalizador por filtración y evaporación el compuesto del
10 título (1,25 g, 98%) como un líquido amarillo claro, que se
usó sin más purificación MS (ISP) 242,2 [(M-H)⁺]

Ejemplo B 13

3-Amino-N-(1-hidroximetil-ciclopentil)-benceno- sulfonamida

15 Una mezcla de cloruro de 3-nitro-bencenosulfonil (0,89
g, 4 mmol) y (1-amino-ciclopentil)-metanol (0,46 g, 4 mmol)
en diclorometano (4 mL)/solución sat de bicarbonato sódic
(4 mL) se agitó a 20 °C durante 20 h La mezcla se diluyó
con diclorometano (20 mL) Las capas se separaron y la capa
20 orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al
vacío El residuo sólido se disolvió en etanol (20 mL) y se
hidrogenó en presencia de paladio-carbón 5% (0,2 g) para dar
el compuesto del título (0,64 g, 59%) Sólido blanco-crema
MS (ISP) 271,4 [(M+H)⁺], pf 130-132 °C

25

Ejemplo B 14

(S)-[1-(3-Amino-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]- metanol

Sometiendo cloruro de 3-nitro-bencenosulfonilo y L-

prolin 1 de forma análoga al procedimient descrit en el ejemplo B 13, se obtuvo el compuesto del título Aceite amarillo pálido MS (ISP) 257,3 [(M+H)⁺]

Síntesis de compuestos intermedios: ácidos piraz 1-
5 pirimidina carboxílicos (intermedios de fórmula VI) a partir de acetofenonas

Algunos de los compuestos intermedios, p ej los derivados de ácidos pirazol-pirimidina carboxílicos que pueden ser usados de acuerdo con los procedimientos
10 generales I y II están comercialmente disponibles Sin embargo algunos de los intermedios indicados se han preparado a partir de acetofenonas de acuerdo con los procedimientos como se esquematizan aquí después y a menos que se especifique lo contrario, esos compuestos son nuevos
15 La persona experta será capaz de preparar otros derivados de ácidos pirazol-pirimidina carboxílicos útiles en los procedimientos generales I y II teniendo en cuenta los siguientes ejemplos de preparación

Ejemplo C.1

20 **Ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

a) A una solución agitada de difluoroacetato de etilo (5,0 ml, 21 mmol) en terc-butil-metil-éter (30 ml) se añadió a temperatura ambiente una solución de metanolato sódic
25 5,4M en metanol (4,65 ml, 25 mmol) seguido por una solución de 4-trifluorometil-acetofenona (4,0 g, 21 mmol) comercialmente disponible en terc-butil-metil-éter (10 ml) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h, se

vertió en hiel /agua (50 ml), se acidificó con HCl 2N (40 ml) y se extraí con dietiléter (2 x 100 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar 4,4-difluoro-1-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1,3-diona bruto (5,87 g) como un líquido amarillo, que se usó sin más purificación

b) Una mezcla agitada de 3-amino-4-etoxycarbonil - pirazol (3,38 g, 22 mmol) comercialmente disponible y 4,4-difluoro-1-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1,3-diona (5,8 g, 22 mmol) en ácido acético (45 ml) se calentó bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h La mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto (sólido amarillo, 8,5 g, 22 mmol) se disolvió en una mezcla de KOH 2M en metanol (176,5 ml, 0,35 mol) y agua (85 ml) La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1,5 h, se vertió en hielo/agua (200 ml), se acidificó con ácido sulfúrico 3N (pH = 4) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min El precipitado se recogió por filtración y además se purificó por cristalización de dietiléter/metanol para dar el compuesto del título (4,51 g, 57%) como un sólido blanco-crema MS (ISP) 356,1 [(M-H)⁺], pf 261°C

Ejemplo C 2

Ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 4-trifluorometil-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente disponible de

acuerdo con el procedimiento general I Sólido amarillo claro MS (EI) 374,9 [M], pf 248°C

Ejemplo C 3

Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]
5 pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 4-cloro-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco-crema MS (ISP) 322,2 [(M-H)⁺], pf 232°C

Ejemplo C 4

Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 4-cloro-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco-crema MS
20 (ISP) 340,0 [(M-H)⁺], pf 238°C

Ejemplo C 5

Ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-metil-4-trifluoro-acetofenona (ejemplo A 4) y 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco-crema MS

(ISP) 370,1 [(M-H)⁺], pf 217°C

Ejempl C 6

Ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 4-cloro-3-metil-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco-crema
10 MS (ISP) 354,0 [(M-H)⁺], pf 243°C

Ejemplo C 7

Ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de
15 difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3,4-dicloro-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol omercialmente disponible de acuerd con el procedimiento general I Sólido blanco-crema MS
(ISP) 356,0 [(M-H)⁺], pf 263°C

20

Ejemplo C 8

Ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de trifluoroacetat de etilo comercialmente disponible, 3-metil-
25 4-trifluoro-acetofenona (ejemplo A 4) y 3-amín -4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco-crema MS
(ISP) 388,1 [(M-H)⁺], pf 250°C

Ejempl C.9

Ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de
5 trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3,4-
dicloro-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-
etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo
con el procedimiento general I Sólido amarillo claro MS
(ISP) 374,1 [(M-H)⁺], pf 264°C

10

Ejemplo C.10

Ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-
fenil]-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de
15 trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-
(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-trifluoro-acetofenona (Ejemplo A 6)
y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible
de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco-
crema MS (ISP) 471,9 [(M-H)⁺], pf 264°C

20

Ejemplo C 11

Ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluoro-
metil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de
trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-
25 etoxi-4-trifluoro-acetofenona (Ejemplo A 5) y 3-amino-4-
etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo
con el procedimiento general I Sólido blanco-crema MS
(ISP) 418,0 [(M-H)⁺], pf 264°C

Ejemplo C.12

Ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5 difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-etoxi-4-trifluoro-acetofenona (Ejemplo A 5) y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido amarillo MS (ISP) 400,2 [(M-H)⁻], pf 247°C

10

Ejemplo C.13

Ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 4-cl ro- 15 3-metil-acetofenona comercialmente disponible y c 3-amín -4-etoxicarbonil-pirazol omercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido amarillo claro MS (ISP) 336,0 [(M-H)⁻], pf 238°C

Ejemplo C 14

20 Ácido 7-Difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-tri-fluormetil-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi-4-trifluoro-acetofenona (Ejemplo A 6) 25 y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco-crema MS (ISP) 454,2 [(M-H)⁻], pf 261°C

Ejemplo C 15

**Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluoro-
metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de
5 difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-cloro-
4-trifluorometil-acetofenona [CAS-No 129322-80-1] y 3-
amino-4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente disponible de
acuerdo con el procedimiento general I Sólido rojo claro
MS (ISP) 390,2 [(M-H)⁺], pf 216°C

10

Ejemplo C 16

**Ácido 7-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de
difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-
15 fluoro-4-trifluorometil-acetofenona comercialmente disponi-
ble y 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente
disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido
marrón claro MS (ISP) 374,1 [(M-H)⁺], pf 233°C

Ejemplo C 17

20 **Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluoro-
metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de
trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-
cloro-4-trifluorometil-acetofenona [CAS-No 129322-80-1] y
25 3-amino-4-etoxycarbonil-pirazol comercialmente disponible de
acuerdo con el procedimiento general I Sólido amarillo
claro MS (ISP) 408,0 [(M-H)⁺], pf 244°C

Ejemplo C 18

Ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5 trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3-fluoro-4-trifluorometil-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido amarillo claro MS (ISP) 392,0 [(M-H)⁻], pf 212°C

10

Ejemplo C.19

Ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 4-15 trifluorometoxi-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco MS (ISP) 390,0 [(M-H)⁻], pf 225°C

Ejemplo C.20

20 **Ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de difluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 4-trifluorometoxi-acetofenona comercialmente disponible y 3-25 amino-4-etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general I Sólido blanco-crema MS (ISP) 372,1 [(M-H)⁻], pf 231°C

Ejempl C.21

**Ácido 5-(3,4-Difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de
5 trifluoroacetato de etilo comercialmente disponible, 3,4-
difluoro-acetofenona comercialmente disponible y 3-amino-4-
etoxicarbonil-pirazol comercialmente disponible de acuerdo
con el procedimiento general I Sólido amarillo claro MS
(ISP) 342,0 [(M-H)⁻], pf 274°C

10

Ejemplo C.22

**Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-car-
boxílico**

a Una mezcla de 3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propionato de
etilo (18,1 g, 0,080 mol) y 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilat
15 de etilo (13,7 g, 0,088 mol) se agitó durante 3 h 160 °C Se
añadieron acetato de etilo (40 mL) y hexano (40 mL)
sucesivamente a la mezcla fría y se continuó agitando a 0 °C
durante 0,5 h Los cristales se aislaron por filtración y se
trituraron durante 1,2 h con 0,2 N HCl (80 mL) El sólido se
20 filtró, se lavó con agua y se secó para dar 5-(4-cloro-
fenil)-7-hidroxipirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de
etilo (13,3 g, 52%) Sólido blanco MS (ISN) 316,3 [(M-H)⁻],
pf 190-192 °C

b Una mezcla de 5-(4-cloro-fenil)-7-hidroxipir-
25 azol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato (9,53 g, 0,03 mol),
oxicloruro de fósforo (11,0 mL, 0,12 mol), y N,N-
dimetilanilina (1,3 mL, 0,01 mol) se agitó durante 2 h a
100°C La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se dividió

entre agua y diclorometano La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío El sólido resultante se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina (6,80 g, 67%) Sólido amarillo pálido, MS (ISP) 336,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, pf 133-135 °C

c Una mezcla de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina (0,34g, 1,0 mmol), trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol), y paladio-carbón 5% (0,03 g) en etanol (60 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 12 min a 20 °C El catalizador se extrajo por filtración y la solución se evaporó El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/ciclohexano para dar 5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,18 g, 59%) Sólido blanco-crema, MS (ISP) 301,9 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

d Una mezcla de 5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,4 mmol) y una solución de hidróxido sódico 0,5 N (4 mL) en metanol (4 mL) se calentó hasta 70 °C durante 2 h La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (8 mL) y se concentró al vacío La solución acuosa se acidificó hasta pH 2 por la adición de HCl 3N El precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar ácido 5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,11 g, 100%) Sólido blanco-crema MS (ISN) 272,3 $[(\text{M}-\text{H})^-]$, mp 309-311 °C

Ejempl C.23

Ácido 5-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Sometiendo 3-(4-trifluoro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo C 22, pasos a-d, se obtuvo el compuesto del título Sólido blanco RMN (DMSO-d₆) δ 7,97/8,52 (2 d, 2 x 2H), 7,98/9,41 (2 d, 2 x 1 H), 8,63 (s, 1H), 12,46 (s, 1H) ppm

Ejemplo C.24

Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

A una solución de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina (0,34 g, 1,0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0,35 g, 0,3 mmol) en THF (15 mL) se añadió a 20°C una solución de dimetilzinc/tolueno 2 M (1,3 mL, 3,6 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo en una atmósfera de argón durante 2 h Después de la adición lenta a 0°C de solución acuosa sat de cloruro de amonio (10 mL), la mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua La capa orgánica se evaporó al vacío y el residuo cromatografiado en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1 2 v/v) como eluyente para dar 5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,15 g) como un sólido blanco Esta materia se saponificó usando de forma análoga el procedimiento descrito en el ejemplo C 22, paso d), para dar el compuesto del título Sólido blanco , MS (ISN) 286,0 [(M-H)⁻], pf 233-235 °C

Ejemplo C 25

Ácido 7-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico

Sometiendo 3-(4-trifluoro-fenil)-3-oxo-propionato de
5 etilo de forma análoga a los procedimientos descritos en el
Ejemplo C 22, pasos a-b, y aplicando al producto resultante
el procedimiento descrito en el ejemplo C 24, se ofreció el
compuesto del título Sólido blanco MS(ISP) 320,3 [(M-H)⁻],
pf 244-245 °C

10

Ejemplo C.26

Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina
-3-carboxílico

A una solución de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina (1,0 g, 3,0 mmol), tetrakis
15 (trifenilfosfin)paladio (0,35 g, 0,3 mmol) en THF (5 mL) a
20°C se añadió una solución de cloruro de etilzinc /THF 0,4
M (30 mL, 12 mmol, recientemente preparada agitando una
mezcla de 6 mL de cloruro de etilmagnesio/THF y 24 mL de
cloruro de zinc 0,5 M /THF durante 1 h a 0°C seguido por 1 h
20 a 20°C) y la mezcla se llevó a reflujo en una atmósfera de
argón durante 2 h Después de la adición lenta a 0 °C de
solución acuosa sat de cloruro de amonio (8 mL), la mezcla
se dividió entre acetato de etilo y una solución de cloruro
de sodio 10% La capa orgánica se evaporó al vacío y el
25 residuo cromatografiado en gel de sílice usando acetato de
etilo/ ciclohexano (1 4 v/v) como eluyente para dar ácido 5-
(4-cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxíli-
co de etilo (0,53 g, 54%) Esta materia se saponificó usando

de forma análoga el procedimiento descrito en el ejemplo C 22, pas d), para dar el compuesto del título Sólido blanco, MS (ISN) 330,1 [(M-H)⁺], pf 227 °C

Ejemplo C.27

5 **Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

Sometiendo 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina de etilo de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo C 26, pero reemplazando la solución de cloruro de etilzinc/THF por una solución de cloruro de propilzinc/THF 0,4 M (recientemente preparada partir de cloruro de etilmagnesio y cloruro de zinc), se obtuvo el compuesto del título Sólido blanco MS(ISN) 314,1 [(M-H)⁺], pf 208 °C

15 **Ejemplo C 28**

Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

A una solución de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina (4,0 g, 12,0 mmol), tetrakis (trifenilfosfin)paladio (1,15 g, 1,0 mmol) en THF (20 mL) se añadió a 20°C una suspensión de cloruro de ciclopropilzinc /THF 0,25 M (ca 192 mL, 48 mol, recientemente preparada agitando una mezcla de 96 mL de bromuro de ciclopropilmagnesio/THF 0,5 M y 96 mL de 0,5 M cloruro de zinc/THF (96 mL) durante 1 h a 0°C seguido durante 1 h a 20°C) y la mezcla se llevó a reflujo en una atmósfera de argón durante 2,5 h Después de la adición lenta a 0°C de solución acuosa sat de cloruro de amonio (30 mL), la mezcla

se dividió entre acetato de etil y solución de cloruro de sodio 10%. La capa orgánica se evaporó al vacío y el residuo cromatografiado en gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1:4 v/v) como eluyente para dar después de la cristalización a partir de acetato de etilo ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico de etilo (2,54 g, 62%) como un sólido blanco-crema, mp 141-143°C. Esta materia se saponificó usando de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo C 22, paso d), para dar el compuesto del título Sólido blanco-crema, MS (ISN) 312,3 [(M-H)⁻], pf 242-243 °C.

Ejemplo C.29

Ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Sometiendo 3-(4-trifluoro-fenil)-3-oxo-propionato de etilo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo C 22, pasos a-b, y aplicando al producto resultante el procedimiento descrito en el ejemplo C 28, se obtuvo el compuesto del título Sólido blanco-crema MS (ISP) 346,3 [(M-H)⁻], pf 233-235°C.

Síntesis de compuestos de acuerdo con la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance solo a estos ejemplos.

Ejemplo 1

[3-(morfolin-4-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido

142

7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piraz 1[1,5-a]
 pirimidina-3-carboxílico (ejempl C 1) y 3-(morfolin-4-
 sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente
 disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
 5 Sólido amarillo MS (ISP) 600,3 [(M+H)⁺], pf 233°C

Ejemplo 2

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-
 Metoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
 carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
 5-(4-metoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina
 -3-carboxílico [CAS 333761-72-1, comercialmente disponible]
 y 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0,
 comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento
 15 general II Sólido amarillo MS (ISP) 562,4 [(M+H)⁺], pf
 203°C

Ejemplo 3

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-
 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]píri-
 20 midina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-(morfolin-4-
 sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente
 25 disponible] de acuerdo con el procedimiento general II como
 sigue a una solución agitada de un ácido pirazol[1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico (1,0 mmol) en THF (4 ml) se
 añadió a temperatura ambiente DMF (2 gotas), la solución se

enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de xalilo (1,5 mmol)
 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 durante 3h y se evaporó para el secado El precipitado se
 disolvió en piridina (6 ml) y, mientras se agitaba a
 5 temperatura ambiente, se añadió 4-dimetilaminopiridina (1
 mmol) y se añadió un derivado de anilina (1 mmol) Se
 permitió agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente
 durante 16h, se evaporó para el secado y el producto bruto
 se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (20 g,
 10 diclorometano/metanol) para producir el producto como un
 sólido amarillo claro, que además se purificó por
 cristalización a partir de metanol/hexano MS (ISP) 580,1
 [(M-H)⁻], pf 221°C

Ejemplo 4

15 [3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-
 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
 a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid
 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
 20 a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-(pirrolidin-4-
 sulfonyl)-fenilamina [CAS 91619-38-4, comercialmente
 disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
 Sólido amarillo MS (ISP) 584,2 [(M+H)⁺], pf 241°C

Ejemplo 5

25 [3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-
 Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
 carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido

5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 3) y 3-(pirrolidin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 91619-38-4, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS 5 (ISP) 550,2 [(M+H)⁺], pf 252°C

Ejemplo 6

[3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 3) y 3-(pirrolidin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 91619-38-4, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS 15 (ISP) 532,2 [(M+H)⁺], pf 227°C

Ejemplo 7

[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 3) y 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina [CAS 436095-35-1] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 561,5 25 [(M+H)⁺], pf 147°C

Ejemplo 8

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 3) y 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
10 (ISP) 548,3 [(M+H)⁺], pf 253°C

Ejemplo 9

[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina [CAS 436095-35-1] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 579,2
20 [(M+H)⁺], pf 195°C

Ejemplo 10

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente disponible] de

acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 566,1 [(M+H)⁺], pf 144°C

Ejemplo 11

[3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-
5 Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 5) y 3-
10 (pirrolidin-4-sulfonyl)-fenilamina [CAS 91619-38-4,
comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento
general II Sólido amarillo MS (ISP) 580,0 [(M+H)⁺], pf
226°C

Ejemplo 12

15 [3-(morfolin-4-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol
20 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 5) y 3-(morfolin-
4-sulfonyl)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente
disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
Sólido amarillo MS (ISP) 595,2 [(M+H)⁺], pf 261°C

Ejemplo 13

25 (3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-
(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido

7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-sulfamoi-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 529,0
5 [(M+H)⁺], pf 155°C

Ejemplo 14

[3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-(pirrolidin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 91619-38-4, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
15 Sólido amarillo MS (ISP) 564,3 [(M+H)⁺], pf 230°C

Ejemplo 15

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 6) y 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
25 Sólido amarillo MS (ISP) 580,2 [(M+H)⁺], pf 251°C

Ejemplo 16

[3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 7) y 3-(pirrolidin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 91619-38-4, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
- 10 Sólido amarillo MS (ISP) 567,2 [(M+H)⁺], pf 245°C

Ejemplo 17

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 7) y 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
- 20 Sólido amarillo MS (ISP) 582,1 [(M+H)⁺], pf 231°C

Ejemplo 18

(3-etilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-etil-bencenosulfonamida [CAS 56445-08-0] de acuerdo con el

147

procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 556,0
[(M+H)⁺], pf 207°C

Ejemplo 19

3-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-
5 (3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3,4-
dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico (ejemplo C 9) y 3-(pirrolidin-4-sulfonil)-
10 fenilamina [CAS 91619-38-4, comercialmente disponible] de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 584,1 [(M+H)⁺], pf 280°C

Ejemplo 20

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-
15 Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 9) y 3-(morfolin-4-
20 sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente
disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
Sólido amarillo MS (ISP) 601,3 [(M+H)⁺], pf 239°C

Ejemplo 21

(3-dimetilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-
25 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]

186

pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida [CAS 6274-18-6, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 558,3 [(M+H)⁺], pf 210°C

5

Ejemplo 22

[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 10 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 6) y 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina [CAS 436095-35-1] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 593,3 [(M+H)⁺], pf 143°C

15

Ejemplo 23

[3-(4-metil-piperazine-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 20 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 7) y 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina [CAS 436095-35-1] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 595,3 [(M+H)⁺], pf 229°C

25

Ejemplo 24

[3-(4-metil-piperazine-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

151

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 9) y 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenilamina [CAS 436095-35-1] de acuerdo con el
5 procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 613,3 [(M+H)⁺], pf 181°C

Ejemplo 25

(3-etilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
10 pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-etil-bencenosulfonamida [CAS 56445-08-0] de acuerdo con el
15 procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 538,1 [(M-H)⁻], pf 259°C

Ejemplo 26

(3-dimetilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
20 pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida [CAS 6274-18-6, comercialmente
25 disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 540,4 [(M+H)⁺], pf 197°C

Ejempl 27

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 8) y 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento
10 general II Sólido amarillo MS (ISP) 614,4 [(M+H)⁺], pf 272°C

Ejemplo 28

[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
15

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 8) y 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina [CAS 436095-35-1] de
20 acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 627,4 [(M+H)⁺], pf 199°C

Ejemplo 29

[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
25

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 5) y 3-(4-metil-

piperazin-1-sulfonil)-fenilamina [CAS 436095-35-1] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 609,3 [(M+H)⁺], pf 198°C

Ejemplo 30

5 [3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol
10 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 10) y 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 642,2 [(M-H)⁻], pf 235°C

Ejemplo 31

15 [3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol
20 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 12) y 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina [CAS 22184-97-0, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 624,3 [(M-H)⁻], pf 231°C

25 **Ejemplo 32**

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 11) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 572,1 [(M-H)⁻], pf 253°C

Ejemplo 33

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 12) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 554,0 [(M-H)⁻], pf 254°C

Ejemplo 34

(3-etilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 11) y 3-amino-N-etil-bencenosulfonamida [CAS 56445-08-0] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 600,0 [(M-H)⁻], pf 226°C

Ejemplo 35

(3-etilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C,12) y 3-amino-N-etil-bencenosulfonamida [CAS 56445-08-0] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 582,0
- 10 [(M-H)⁻], pf 222°C

Ejemplo 36

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 5) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 524,0
- 20 [(M-H)⁻], pf 252°C

Ejemplo 37

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 8) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el

procedimient general II Sólido amarillo MS (ISP) 542,1
[(M-H)⁺], pf 245°C

Ejemplo 38

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-
5 fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 7) y 3-sulfamoil-
10 fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el
procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 410,1
[(M-H)⁺], pf 306°C

Ejemplo 39

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicl ro-
15 fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
lico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid
5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 9) y 3-sulfamoil-
20 fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el
procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 528,0
[(M-H)⁺], pf 302°C

Ejemplo 40

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
25 7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-sulfamoil-fenilamina

[comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 476,0 [(M-H)⁻], pf 278°C

Ejemplo 41

- 5 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 6) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 510,2 [(M+H)⁺], pf 275°C

Ejemplo 42

- 15 (3-metilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C,1) y 3-amino-N-metil-bencenosulfonamida [CAS 459434-40-3] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 524,1 [(M-H)⁻], pf 255°C

Ejemplo 43

- 25 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir dl ácido 7-

5 diflu rometil-5-(4-triflu rometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-
ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP)
5 550,1 [(M-H)⁺], pf 252°C

Ejemplo 44

(3-isopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-
isopropil-bencenosulfonamida [CAS 118837-66-4] de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS
15 (ISP) 552,0 [(M-H)⁺], pf 229°C

Ejemplo 45

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-
(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-sulfamoil-
fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el
procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 510,2
25 [(M-H)⁺], pf 258°C

Ejemplo 46

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amín -N-ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP)
- 10 568,0 [(M-H)⁺], pf 232°C

Ejemplo 47

(3-metilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-metil-bencenosulfonamida [CAS 459434-40-3] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 542,0
- 20 [(M-H)⁺], pf 232°C

Ejemplo 48

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloreuro] de

acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 511,4 [(M+H)⁺], pf 251°C

Ejemplo 49

(3-isopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
5 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-
10 isopropil-bencenosulfonamida [CAS 118837-66-4] de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP)
570,2 [(M-H)⁻], pf 222°C

Ejemplo 50

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-
15 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-metanosulfonil-
20 fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 529,3 [(M+H)⁺], pf 259°C

Ejemplo 51

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
25 7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-sulfamoil-fenilamina

16T

[comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarill MS (ISP) 494,0 [(M-H)⁺], pf 260°C

Ejemplo 52

5 [3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfamoyl)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] 10 pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-bencenosulfonamida [síntesis ver parte de derivados de alanina] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 592,0 [(M-H)⁺], pf 257°C

15

Ejemplo 53

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 20 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 495,3 [(M+H)⁺], pf 305°C

25

Ejemplo 54

[3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfamoyl)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 1) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 610,0 [(M-H)⁻], pf 259°C

Ejemplo 55

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C,9) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 511,3 [(M+H)⁺], pf 262°C

Ejemplo 56

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 7) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 529,2 [(M+H)⁺], pf 263°C

Ejempl 57

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 5) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de acuerdo con el procedimiento general II
- 10 Light sólido marrón MS (ISP) 525,2 [(M+H)⁺], pf 261°C

Ejemplo 58

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 8) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de acuerdo con el procedimiento general II
- 20 Sólido amarillo MS (ISP) 543,3 [(M+H)⁺], pf 233°C

Ejemplo 59

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 8) y 3-amino-N-ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo

c n el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP)
582,0 [(M-H)⁺], pf 201°C

Ejemplo 60

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-
5 Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 9) y 3-amino-N-
10 ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP)
567,9 [(M-H)⁺], pf 248°C

Ejemplo 61

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
15 Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-amino-N-ciclopropil-
20 bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo con el
procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 534,1
[(M-H)⁺], pf 257°C

Ejemplo 62

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
25 Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-

a]pirimidina-3-carboxílico (ejempl C 6) y 3-amino-N-ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 548,1 [(M-H)⁻], pf 244°C

5

Ejemplo 63

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 10 7-difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 5) y 3-amino-N-ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 564,2 [(M-H)⁻], pf 199°C

15

Ejemplo 64

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 20 5-(3,4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 7) y 3-amino-N-ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 550,0 [(M-H)⁻], pf 254°C

25

Ejemplo 65

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuest del títul se preparó a partir del ácido 5-(4-dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina -3-carboxílico (ejemplo C 3) y 3-amino-N-ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo con el
5 procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 516,1 [(M-H)⁻], pf 262°C

Ejemplo 66

(3-isobutilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
10 a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-isobutil-bencenosulfonamida [CAS 608523-95-1] de acuerdo con el
15 procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 584,1 [(M-H)⁻], pf 205°C

Ejemplo 67

[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
20 a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida (ejemplo B 2) de acuerdo
25 con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 582,1 [(M-H)⁻], pf 234°C

Ejemplo 68

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 11) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloreuro] de acuerdo con el procedimiento general II
- 10 Sólido amarillo MS (ISP) 573,2 [(M+H)⁺], pf 215°C

Ejemplo 69

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 12) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloreuro] de acuerdo con el procedimiento general II
- 20 Sólido amarillo MS (ISP) 555,3 [(M+H)⁺], pf 211°C

Ejemplo 70

(3-ciclopropilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 12) y 3-amino-N-ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de

165

acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 594,1 [(M-H)⁺], pf 213°C

Ejemplo 71

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-
5 Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 11) y 3-amino-N-
10 ciclopropil-bencenosulfonamida [CAS 459434-39-0] de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP)
612,2 [(M-H)⁺], pf 225°C

Ejemplo 72

(3-isobutilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
15 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-
difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-isobutil-
20 bencenosulfonamida [CAS 608523-95-1] de acuerdo con el
procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 566,2
[(M-H)⁺], pf 186°C

Ejemplo 73

[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-fenil]-amida del ácido
25 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del 7-
difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]

pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amin -N-ciclopropilmetil-bencenosulfonamida (ejemplo B 2) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 564,2 [(M-H)⁺], pf 238°C

5

Ejemplo 74

(3-fenilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-fenil-bencenosulfonamida [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 586,2 [(M-H)⁺], pf 228°C

15

Ejemplo 75

(3-benzilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-benzil-bencenosulfonamida [CAS No 303780-52-1] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 600,1 [(M-H)⁺], pf 230°C

25

Ejemplo 76

(3-fenilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-fenil-bencenosulfonamida [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 604,0 [(M-H)⁻], pf 258°C

Ejemplo 77

(3-benzilsulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-benzil-bencenosulfonamida [CAS No 303780-52-1] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 618,1 [(M-H)⁻], pf 227°C

Ejemplo 78

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 10) y 3-sulfamoyl-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 626,1 [(M-H)⁻], pf 233°C

Ejemplo 79

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 13) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo
10 claro MS (ISP) 607,9 [(M-H)⁻], pf 241°C

Ejemplo 80

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]- 7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 10) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloreuro] de acuerdo con el
20 procedimiento general II Sólido amarillo MS (EI) 626,3 [M], pf 227°C

Ejemplo 81

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
25

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo

C 13) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (EI) 608,3 [M], pf 207°C

5

Ejemplo 82

[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 10 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida [CAS 436095-41-9] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 572,0 [(M-H)⁻], pf 227°C

15

Ejemplo 83

[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 20 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida [CAS 436095-41-9] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 554,0 [(M-H)⁻], pf 231°C

25

Ejemplo 84

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 14) y 3-sulfamoyl-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (EI) 491,1 [M], pf 264°C

Ejemplo 85

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-metil-4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Ejemplo C 14) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como clorhidrato] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 488,9 [(M-H)⁻], pf 270°C

Ejemplo 86

(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-trifluorometanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 565,3 [(M+H)⁺], pf 207°C

Ejemplo 87

(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-trifluorometanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido
10 amarillo MS (ISP) 583,3 [(M+H)⁺], pf 207°C

Ejemplo 88

{3-[(piridin-4-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C,1) y 3-amino-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida (ejemplo B,3) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 601,2
20 [(M-H)⁻], pf 221°C

Ejemplo 89

{3-[(piridin-4-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-piridin-4-ilmetil-bencenosulfonamida (ejemplo B 3) de

acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 619,2 [(M-H)⁻], pf 251°C

Ejemplo 90

[3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-
5 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-(2-hidroxi-
10 etanosulfonil)-anilina [comercialmente disponible] de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 541,4 [(M+H)⁺], pf 205°C

Ejemplo 91

[3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-
15 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-(2-hidroxi-
20 etanosulfonil)-anilina [comercialmente disponible] de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 559,4 [(M+H)⁺], pf 237°C

Ejemplo 92

(3-sulfamoilmetil-fenil)-amida del ácido 7-
25 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-

alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-(2-hidroxietanosulfonil)-anilina [CAS-Nr 344750-15-8, preparad a partir de cloruro de 3-nitro-fenilmetano-sulfonilo comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento
5 general II Sólido amarillo MS (ISP) 524,0 [(M-H)⁻], mp 280°C

Ejemplo 93

(3-sulfamoilmetil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
10 alpirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-(2-hidroxietanosulfonil)-anilina [CAS-Nr 344750-15-8, preparado a
15 partir de cloruro de 3-nitro-fenilmetano-sulfonilo comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 542,0 [(M-H)⁻], pf 298°C

Ejemplo 94

20 [3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
25 alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-(2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 4) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP) 580,3 [(M-H)⁻], pf 208°C

Ejemplo 95

(3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-terc-butil-bencenosulfonamida [CAS 608523-94-0] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS (ISP)
- 10 566,2 [(M-H)-], pf 228°C

Ejemplo 96

[3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-(2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 4) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS
- 20 (ISP) 598,1 [(M-H)-], pf 231°C

Ejemplo 97

(3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico ácido (ejemplo C 2) y 3-amino-N-tert-butil-bencenosulfonamida [CAS 608523-94-0] de acuerdo

con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS
(ISP) 584,1 [(M-H)-], pf 232°C

Ejemplo 98

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-
5 trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 15) y 3-
10 sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido marrón MS (ISP)
543,9 [(M-H)-], pf 272°C

Ejemplo 99

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-
15 (3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid
7-difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 16) y 3-
20 sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP)
528,0 [(M-H)-], pf 262°C

Ejemplo 100

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-
25 trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol

[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 17) y 3-sulfamoyl-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 562,1 [(M+H)+], pf 287°C

5

Ejemplo 101

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-fluororo-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 18) y 3-sulfamoyl-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 546,1 [(M+H)+], pf 259°C

15

Ejemplo 102

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 15) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como clorhidrato] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido marrón claro MS (ISP) 543,0 [(M+H)+], pf 228°C

25

Ejemplo 103

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 16) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como clorhidrato] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido marrón claro MS (ISP) 527,0 [(M+H)⁺], pf 238°C

Ejemplo 104

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 17) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como clorhidrato] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 561,1 [(M+H)⁺], pf 268°C

Ejemplo 105

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3-fluoruro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C, 18) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como clorhidrato] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 545,1 [(M+H)⁺], pf 246°C

Ejemplo 106

{3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-piridin-
3-ilmetil-bencenosulfonamida (ejemplo B 5) de acuerdo con el
procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 603,2
10 [(M+H⁺), pf 256°C

Ejemplo 107

{3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-
piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida (ejemplo B 5) de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
20 (ISP) 619,2 [(M-H⁻), pf 257°C

Ejemplo 108

{3-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-
piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida (ejemplo B 6) de

acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 601,1 [(M-H⁻), pf 208°C

Ejemplo 109

{3-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
5 ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-
10 piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida (ejemplo B 6) de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 619,3 [(M-H⁻), pf 229°C

Ejemplo 110

[3-(2-piridin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
15 ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-(2-
20 piridin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 7) de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 615,3 [(M-H⁻), pf 238°C

Ejemplo 111

[3-(2-piridin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
25 ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-

a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-(2-piridin-4-il-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 7) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 633,0 [(M-H⁺), pf 236°C

5

Ejemplo 112

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 10 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido naranja MS (ISP) 582,0 [(M-H⁺), pf 232°C

15

Ejemplo 113

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid 20 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarill MS (ISP) 600,1 [(M-H⁺), pf 227°C

25

Ejemplo 114

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 20) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 526,2 [(M-H)⁻], pf 231°C

Ejemplo 115

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 19) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 544,2 [(M-H)⁻], pf 257°C

Ejemplo 116

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 20) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 527,2 [(M+H)⁺], pf 223°C

Ejempl 117

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 19) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como hidrocloruro] de acuerdo con el procedimiento general II
- 10 Sólido amarillo MS (ISP) 545,3 [(M+H)⁺], pf 245°C

Ejemplo 118

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 21) y 3-sulfamoil-fenilamina [comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 498,2
- 20 [(M+H)⁺], pf 275°C

Ejemplo 119

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 21) y 3-metanosulfonil-fenilamina [comercialmente disponible como

clorhidrato] de acuerdo con el procedimiento general II
Sólido amarillo MS (ISP) 497,1 [(M+H)⁺], pf 256°C

Ejemplo 120

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
5 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-
10 dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP)
566,2 [(M-H)⁻], pf 271°C

Ejemplo 121

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
15 del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-
trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 17) y 3-amino-N-
20 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo
B 8) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido
amarillo MS (ISP) 634,0 [(M-H)⁻], pf 251°C

Ejemplo 122

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
25 del ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-
fenil]-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido

5- [3- (2,2,2-trifluoro-etoxi) -4-trifluorometil-fenil] -7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C,10) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo con el
5 procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 698,3 [(M-H⁻], pf 251°C

Ejemplo 123

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluoro-
10 metil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 8) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo
15 B 8) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido
amarillo MS (ISP) 614,2 [(M-H⁻], pf 230°C

Ejemplo 124

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluoro-
20 metil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid
5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico ácido (ejemplo C 11) y 3-
amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida
25 (ejemplo B 8) de acuerdo con el procedimiento general II
Sólido amarillo MS (ISP) 646,4 [(M+H⁺], pf 268°C

Ejemplo 125

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3,4-dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 9) y 3-amino-N-(2-
hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8)
de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo
10 claro MS (ISP) 599,8 [(M-H⁻), pf 269°C

Ejemplo 126

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluoro-
metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 18) y 3-
amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida
(ejemplo B 8) de acuerdo con el procedimiento general II
20 Sólido amarillo claro MS (ISP) 620,3 [(M+H⁺), pf 221°C

Ejemplo 127

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 19) y 3-amino-N-(2-
hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8)

de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo
MS (ISP) 618,3 [(M+H⁺), pf 212°C

Ejemplo 128

[3-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
5 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico (ejemplo C 3) y 3-amino-N-(2-hidroxí-1,1-
10 dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo
con el procedimiento general II Sólido amarillo claro MS
(ISP) 550,1 [(M+H⁺), pf 229°C

Ejemplo 129

[3-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
15 del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-piraz l
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 12) y 3-amino-N-
20 (2-hidroxí-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo
B 8) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido
amarillo claro MS (ISP) 626,6 [(M-H⁻), pf 250°C

Ejemplo 130

(4-metil-3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
25 Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]

pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C,1) y 3-amino-6-metil-bencenosulfonamida [CAS-No 6973-09-7] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 526,2 [(M+H⁺), pf 249°C

5

Ejemplo 131

(4-metil-3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 10 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-6-metil-bencenosulfonamida [CAS-No 6973-09-7] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 544,0 [(M+H⁺), pf 297°C

15

Ejemplo 132

{3-[bis-(2-hidroxietil)-sulfamoyl]-fenil}-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 20 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a] pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y N-(2-hidroxietil-1-hidroximetil-1-metil-etil)-3-nitro-bencenosulfonamida [CAS-No 6374-97-6, comercialmente disponible] de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 600,4 25 [(M+H⁺), pf 208°C

Ejemplo 133

{3-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-3-nitro-bencenosulfonamida [CAS-No 6374-97-6, comercialmente disponible] de acuerdo con el
10 procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 618,4 [(M+H⁺), pf 209°C

Ejemplo 134

[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-bencenosulfonamida
20 (ejemplo B 9) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 600,4 [(M+H⁺), pf 246°C

Ejemplo 135

[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-(2-

hidr xi-1-1-hidroximetil-1-metil-etil)-bencenosulf namida
(ejemplo B 9) de acuerdo con el procedimient general II
Sólido amarillo MS (ISP) 616,2 [(M-H⁻], pf 248°C

Ejemplo 136

5 (2-metil-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
10 a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-4-metil-
bencenosulfonamida [CAS-No 6274-28-8, comercialmente
disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
Sólido amarillo MS (ISP) 542,1 [(M-H⁻], pf 310°C

Ejemplo 137

15 (2-metil-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
20 a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-4-metil-
bencenosulfonamida [CAS-No 6274-28-8, comercialmente
disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
Sólido marrón claro MS (ISP) 524,0 [(M-H⁻], pf 293°C

Ejemplo 138

25 (2-cloro-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido

7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-4-cloro-
bencenosulfonamida [CAS-No 29092-34-0, comercialmente
disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
5 Sólido amarillo claro MS (ISP) 563,1 [(M-H⁻), pf 300°C

Ejemplo 139

(2-cloro-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-4-cloro-
bencenosulfonamida [CAS-No 29092-34-0, comercialmente
disponible] de acuerdo con el procedimiento general II
15 Sólido amarillo claro MS (ISP) 545,1 [(M-H⁻), pf 286°C

Ejemplo 140

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-
fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-4-cloro-
N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo
B 10) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido
25 amarillo MS (ISP) 634,0 [(M-H⁻), pf 246°C

Ejemplo 141

[2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-
fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-4-cloro-
N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo
C 10) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido
10 amarillo claro MS (ISP) 616,2 [(M-H⁻), pf 234°C

Ejemplo 142

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-
fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-(2-
hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida
(ejemplo B 11) de acuerdo con el procedimiento general II
20 Sólido amarillo MS (ISP) 614,2 [(M-H⁻), pf 240°C

Ejemplo 143

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-
fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-(2-
hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida

(ejemplo B 11) de acuerdo con el procedimiento general II
Sólido amarillo claro MS (ISP) 596,1 [(M-H⁺), pf 214°C

Ejemplo 144

[3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
5 ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 1) y 3-amino-N-(2-
10 dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 12) de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 583,4 [(M+H⁺), pf 184°C

Ejemplo 145

[3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
15 ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 2) y 3-amino-N-(2-
20 dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 12) de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS
(ISP) 601,3 [(M+H⁺), pf 224°C

Ejemplo 146

[3-(1-hidroximetil-ciclopentilsulfamoil)-fenil]-amida
25 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-

3-carboxílico (ejemplo C 4) y 3-amino-N-(1-hidroximetil-ciclopentil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 13) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo MS (ISP) 594,0 [(M+H)⁺], pf 253-255 °C

5

Ejemplo 147

[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
10 5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 4) y (S)-[1-(3-amino-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metanol (ejemplo B 14) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 580,3 [(M+H)⁺], pf 227-229 °C

15

Ejemplo 148

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid
5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
20 (ejemplo C 22) y 3-amino-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 428,3 [(M+H)⁺], pf 345 °C

Ejemplo 149

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cl r -
25 fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid
5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico
(ejemplo C 22) y 3-metanosulfonil-fenilamina de acuerdo con

el procedimiento general II Sólido amarill pálido MS
(ISP) 427,4 [(M+H)⁺], pf 258-260 °C

Ejemplo 150

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
5 Trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico (ejemplo C 23) y 3-amino-bencenosulfonamida de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarill
10 pálido MS (ISN) 460,1 [(M-H)⁻], pf 318-320 °C

Ejemplo 151

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
Trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
15 5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico (ejemplo C 23) y 3-metanosulfonil-fenilamina de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo
pálido MS (ISP) 461,3 [(M+H)⁺], pf 254-255 °C

Ejemplo 152

20 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico (ejemplo C 24) y 3-amino-bencenosulfonamida de
25 acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo
pálido MS (ISP) 442,4 [(M+H)⁺], pf 308-310 °C

Ejemplo 153

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5 5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 24) y 3-metanosulfonil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 441,3 [(M+H)⁺], pf 250-251 °C

Ejemplo 154

10 **[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
15 carboxílico (ejemplo C 24) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 514,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 155

20 **(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del ácid
7-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico (ejemplo C 25) y 3-amino-bencenosulfonamida de
25 acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 476,5 [(M+H)⁺], pf 270-272 °C

Ejemplo 156

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5 7-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 25) y 3-metanosulfonil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 475,1 [(M+H)⁺], pf 198-200 °C

Ejemplo 157

10 **(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 26) y 3-amino-bencenosulfonamida de
15 acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISN) 454,3 [(M-H)⁻], pf 252-253 °C

Ejemplo 158

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 26) y 3-metanosulfonil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 455,92 [(M+H)⁺], pf 230-232 °C

25

Ejemplo 159

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-clor -fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C,26) y 3-amino-N-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 528,0 [(M+H)⁺], pf 239-240 °C

Ejemplo 160

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 27) y 3-amino-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 470,5 [(M+H)⁺], pf 252-254 °C

15 **Ejemplo 161**

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Clor -fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 27) y 3-metanosulfonil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarill pálido MS (ISP) 469,5 [(M+H)⁺], pf 214-217 °C

Ejemplo 162

25 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-

carboxílico (ejemplo C 27) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 542,3 [(M+H)⁺], pf 207-208 °C

5

Ejemplo 163

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-

10 carboxílico (ejemplo C 28) y 3-amino-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 468,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 164

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 28) y 3-metanosulfonil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo
20 pálido MS (ISP) 467,4 [(M+H)⁺], pf 235-238 °C

Ejemplo 165

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 28) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8) de acuerdo

con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS
(ISP) 540,5 [(M+H)⁺]

Ejemplo 166

(3-terc-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
5 Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico (ejemplo C 28) y 3-amino-N-terc-butil-
10 bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento general
II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 524,5 [(M+H)⁺], pf 238-
239 °C

Ejemplo 167

[3-((S)-2-hidroxiometil-pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-
15 amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico (ejemplo C 28) y (S)-[1-(3-amino-
20 bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metanol (ejemplo B 13) de
acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo
pálido pf 180-182 °C

Ejemplo 168

[3-(1-hidroxiometil-ciclopentilsulfamoil)-fenil]-amida
25 del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-

carboxílico (ejempl C 28) y 3-amino-N-(1-hidroximetil-ciclopentil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 13) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 566,3 [(M+H)⁺], pf 255-257 °C

5

Ejemplo 169

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
10 5-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 28) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (ejemplo B 11) de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 554,3 [(M+H)⁺]

15

Ejemplo 170

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
20 a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 29) y 3-amino-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 502,3 [(M+H)⁺], pf 249-250 °C

Ejemplo 171

25

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del ácid

4204

7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 29) y 3-
metanosulfonil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento
general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 501,3 [(M+H)⁺],
5 pf 231-234 °C

Ejemplo 172

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 29) y 3-amino-N-(2-
hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencenosulfonamida (ejemplo B 8)
de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo
15 pálido MS (ISP) 574,5 [(M+H)⁺], pf 228-230 °C

Ejemplo 173

(3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido
7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
alpirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 29) y 3-amino-N-tert-
butil-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento
general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 558,2 [(M+H)⁺],
25 pf 258-259 °C

Ejemplo 174

[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoyl)-2-metil-fenil]-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 7-ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo C 29) y 3-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (ejemplo B 11) de acuerdo con el procedimiento general II

10 Sólido amarillo pálido Mp 232-233 °C

Ejemplo 175

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del cloruro

15 de 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo y 3-metanosulfonil-fenilamina de acuerdo con el procedimiento general II Sólido amarillo pálido MS (ISP) 461,3 [(M+H)⁺], pf 253-255 °C

El material de partida se preparó de la siguiente

20 manera

Cloruro de 7-Cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo

Una mezcla de 5-(4-cloro-fenil)-7-hidroxi-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,59 g, 5,0 mmol)

25 (ejemplo C 22, paso a) en sulfóxido de dimetilo (30 mL)/2N NaOH (10 mL) se calentó hasta 80 °C durante 1 h, formándose un precipitado blanco Con adición de agua (100 mL) por encima de la mezcla enfriada se formó una solución clara que

primero se lavó con dietiléter y seguidamente se acidificó hasta pH 2 mediante la adición de HCl 3N. El precipitado blanco se aisló por filtración y se secó para dar ácido 5-(4-cloro-fenil)-7-hidroxipirazol[1,5-a]pirimidina-3-

5 carbonílico (1,44 g, 99%) Sólido blanco MS (ISN) 288,0 [(M-H)⁻], pf 258°C

Esta materia se calentó junto con oxiclорuro de fósforo (4,0 mL, 0,15 mol), y N,N-dimetilanilina (0,19 mL, 2 mmol) hasta 100°C durante 2 h. La mezcla se evaporó al vacío y el
10 residuo se dividió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para dar el compuesto bruto del título (1,6 g) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 176

15 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metoxipirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó agitando (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (ejemplo 175)
20 (46 mg) con una solución de metóxido sódico (11 mg) en metanol (1,5 mL) durante 2 h a 50 °C, seguido por precipitación del producto por la adición de agua (10 mL). Sólido amarillo pálido MS (ISP) 457,5 [(M+H)⁺], mp 265 °C

Preparación de composiciones farmacéuticas que
25 comprenden compuestos de la invención

Ejemplo I

Comprimidos de la siguiente composición se producen de manera convencional

	<u>mg/Comprimido</u>
Principio activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
5 Polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidón sódico	10
Estereato de magnesio	2
Peso del comprimido	<u>250</u>

Ejemplo II

10 Comprimidos de la siguiente composición se producen de manera convencional

	<u>mg/Comprimido</u>
Principio activo	200
Lactosa en polvo	100
15 Almidón de maíz blanco	64
Polivinilpirrolidona	12
Carboximetilalmidón sódico	20
Estereato de magnesio	4
Peso del comprimido	<u>400</u>

20 Ejemplo III

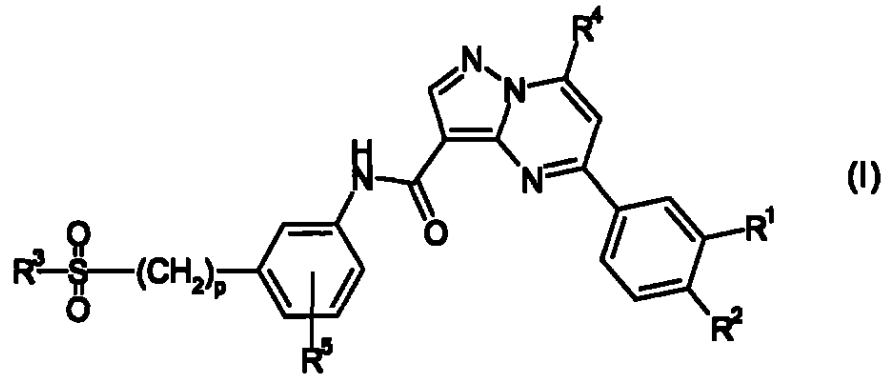
Cápsulas de la siguiente composición se producen

	<u>mg/Cápsula</u>
Principio activo	50
Lactosa cristalina	60
25 Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estereato de magnesio	1
Peso del relleno de la cápsula	<u>150</u>

El principi activo que tiene un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente entre ellas, se tamiza y después se añade el talco y el estereato de 5 magnesio La mezcla final se rellena en cápsulas duras de gelatina de tamaño adecuado

Reivindicaciones

1 Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

5 p es 0 o 1,

R¹ y R² independientemente de cada uno pueden ser H, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por alcóxido inferior, alcóxido inferior opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, o CF₃,

10 R³ es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o NR^aR^b,

R^a y R^b son independientemente seleccionados del grupo consistente en

H,

15 alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más hidroxilo, fluoro, cicloalquilo arilo, heteroarilo o NR^cR^d,

en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de H o alquilo inferior,

20 cicloalquilo,
arilo,
heteroarilo,

208

o R^a y R^b pueden formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

R^4 es H, Cl, alcoxilo inferior, cicloalquilo o alquilo inferior recto que está opcionalmente sustituido por uno o más F,

R^5 es H, halógeno o alquilo inferior,

así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 con la excepción de los compuestos con las siguientes fórmulas

7-(difluoro-metil)-5-(4-metilfenil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida,

7-(difluoro-metil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-
15 5-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, y

7-(difluoro-metil)-5-(4-metoxifenil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

2 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 y R^2 están independientemente
20 seleccionados del grupo consistente en H, Cl, Me, CF_3 , MeO, EtO y CF_3CH_2O- , y R^3 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 1

3 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

25 p es 0 o 1,

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados del grupo consistente en H, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por alcoxilo inferior, alcoxilo inferior

211

opcionalmente sustituido por un más halógenos, o CF_3 ,

R^3 se selecciona del grupo consistente en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, NR^aR^b , en donde R^a y R^b son independientemente seleccionados del grupo consistente

5 en

H,

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más fluoro, hidroxí, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o NR^cR^d ,

en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de H

10 o alquilo inferior,

cicloalquilo,

arilo,

heteroarilo,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están
15 unidos forman un grupo 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo o 1-piperazinilo,

R^4 es H, ciclopropilo o alquilo recto inferior, que está opcionalmente sustituido por uno o más F,

R^5 es H, halógeno o alquilo inferior

20 4 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 R^3 es alquilo inferior y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 3

5 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho compuesto se selecciona a
25 partir del grupo consistente en

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metan sulfonil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-
5 fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-
Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

10 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-
Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluoro-
metil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]
15 pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-
trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]
pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-
20 trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]piri-
midina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

25 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-
Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-
pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-

Difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, (3-sulfamoi-fenil)-amida del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Difluoro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metan sulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
5 lico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Clor-fenil)-7-metil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxí-
10 lico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

15 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico ,

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

20 (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-Cloro-5-(4-cloro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

(3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metoxi-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

6 El compuesto de fórmula I de acuerdo con
25 reivindicación 3 en donde R^3 es hidroxil-alquilo inferior, y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p se definen como en la reivindicación 3

7 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6 en donde dicho compuesto se selecciona a

partir del grupo consistente en

(3-sulfamoylmetil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico y

5 (3-sulfamoylmetil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico

8 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^3 es NR^aR^b , en donde R^a y R^b son
10 seleccionados independientemente de

H,

alquilo inferior opcionalmente sustituido por un o más hidroxil, fluoro, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o NR^cR^d ,

15 en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de H o alquilo inferior,

cicloalquilo,

arilo,

heteroarilo,

20 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 3

9 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8 en donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo consistente en

25 (3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxil-4-

trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluoro-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoyl-fenil)-amida del ácido 5-[3-(2,2,2-

Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-pirazol

5 [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

15 (3-etilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-dimetilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-etilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-dimetilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-

- a] pirimidina-3-carboxílico,
(3-metilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 5 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
(3-isopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 10 (3-metilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
(3-isopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluoro-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 15 [3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 20 [3-(2,2,2-trifluoro-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,
- 25 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a] pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

10 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

15 (3-isobutilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-fenil]-amida del ácido 20 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

25 (3-ciclopropilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-isobutilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-

- Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-fenil]-amida del ácido
7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
5 a]pirimidina-3-carboxílico,
(3-benzilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
(3-fenilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
10 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
(3-benzilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
15 [3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-
Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
20 a]pirimidina-3-carboxílico,
(3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amida del ácido 7-
Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
ácido (3-trifluorometanosulfonil-fenil)-amida del ácido
25 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido
7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-

a) pirimidina-3-carboxílico,

(3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-

a) pirimidina-3-carboxílico,

5 [3-(2,2-dimetil-propilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-

a) pirimidina-3-carboxílico,

(3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-

10 a) pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-difluorometil-pirazol [1,5-

a) pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-
15 (3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a) pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-

a) pirimidina-3-carboxílico,

20 {3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a) pirimidina-3-carboxílico,

{3-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-

25 pirazol [1,5-a) pirimidina-3-carboxílico,

{3-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a) pirimidina-3-carboxílico,

{3-[(piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-amida del
ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-piridin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
5 ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-piridin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-piraz l
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

10 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol
[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
15 pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-
(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
20 Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(3,4-Difluoro-
fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

25 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida

- del ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico ,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-[3-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-
5 fenil]-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
10 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-
15 pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
20 del ácido 5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
25 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 7-Difluorometil-5-(3-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(4-metil-3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-

- Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(4-metil-3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
5 a)pirimidina-3-carboxílico,
(3-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
(3-[bis-(2-hidroxi-etil)-sulfamoil]-fenil)-amida del
10 ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
15 (3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilsulfamoil)-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(2-metil-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
20 a)pirimidina-3-carboxílico,
(2-metil-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(2-cloro-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
25 Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
(2-cloro-5-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-

- a]pirimidina-3-carboxílico,
- [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-
fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 5 [2-cloro-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-
fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-
fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-
10 fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-
fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-
fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
15 ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- [3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-fenil]-amida del
ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 20 [3-(1-hidroximetil-ciclopentilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,
- (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
- 25 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
Trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,
- (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-

7-metil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,
[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-metil-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

5 (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Metil-5-(4-
trifluorometil-fenil)-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-
carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
7-etil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

10 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-etil-pirazol [1,5-a]pirimidina-
3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
7-propil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

15 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-propil-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-
7-ciclopropil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

20 [3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-terc-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 5-(4-
Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol [1,5-a]pirimidina-3-

25 carboxílico,

[3-(1-hidroximetil-ciclopentilsulfamoil)-fenil]-amida
del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol [1,5-
a]pirimidina-3-carboxílico,

[5-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cl ro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

(3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-fenil]-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

10 (3-tert-butilsulfamoil-fenil)-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

[5-(2-hidroxí-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 7-Ciclopropil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

10 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R³ es 4-morfolinilo y R¹, R², R⁴, R⁵ y p son como se definen en la reivindicación 3

11 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10 en donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo consistente en

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

25 [3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-

226

Cloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico ,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-difluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3,4-Dicloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-Metil-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 5-(3-Etoxi-4-trifluorometil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

12 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^3 es pirrolidina y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 3

13 El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12 en donde dicho compuesto se selecciona a

227

22

partir del grupo consistente en

[3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-Trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, [3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-

5 amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 7-Difluorometil-5-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

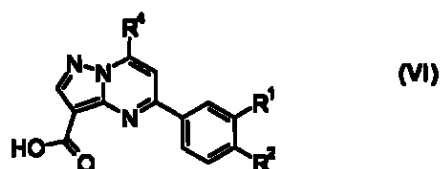
10 [3-(pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico,

[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-trifluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, y

[3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido 5-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropil-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

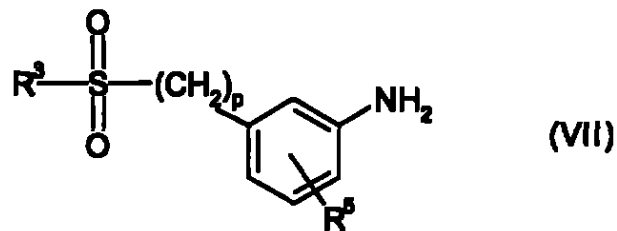
14 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 como se define en la reivindicación 1

dicho proceso comprende el paso de reacción de un compuesto de fórmula VI



con un compuesto de fórmula VII

236



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y p son como se definen en la reivindicación 1,

para obtener el compuesto de fórmula I, y si se desea
5 convertir el compuesto de fórmula I en su sal de adición farmacéuticamente aceptable

15 Un compuesto preparado de acuerdo con la reivindicación 14

16 Una composición farmacéutica que contiene un
10 compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o condición en que la activación de mGluR2 juegue un papel o esté implicada

17 La composición farmacéutica de acuerdo con la
15 reivindicación 16 en donde la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos tales como psicosis, esquizofrenia, Enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficits de memoria y glioma

18 Uso del compuesto de fórmula I de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, incluyendo los compuestos con las siguientes fórmulas

7-(difluoro-metil)-5-(4-metilfenil)-N-[3-(4-morfolinil-sulfonil)fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida,,
7-(difluoro-metil)-N-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-

5-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, y

7-(difluoro-metil)-5-(4-met xifenil)-N-[3-(4-morfoli-
nilsulfonil)fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida,

para el tratamiento o prevención de una enfermedad o
5 condición en que la activación de mGluR2 juega un papel o
está implicada

**TRADUCCION OFICIAL No 2008-12-07-828
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

Colombia

Caso 22540

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Sulza, por el presente declaro que la copia adjunta llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F Hoffmann-La Roche AG

de Basilea, Suiza,

Basilea, Suiza, este día 11-04-2005 (día once de abril de dos mil cinco)

Sello notarial

Leg Prot 2005 No 76

(firma ilegible)

Notario Público

**Dr Peter Kuster
Abogado y Notario
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basilea**

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 País Suiza
Este documento oficial
2 ha sido firmado por Dr (ilegible) P Kuster
3 actuando como Notario (ilegible)
4 lleva el sello/estampilla de (ilegible)

CERTIFICADO

- 5 en Basilea 6 el día 12 de abril de 2005
7 por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8 No 3230/5758
9 Sello/Estampilla 10 Firma (ilegible)
Sello de la Cancillería de la Ciudad Ruedl Eggs

TRADUCTORA OFICIAL
CALLE 2174 DE MONTEVIDEO
[Firma]
MTRA. ROSEMARY TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 DIC 13 A 10:41
[Firma]
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
542057
[Firma]
Cuya firma aparece en el
documento de semper
las funciones indicadas

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

Erwin Goetschl, químico, ciudadano suizo
Landhofweg 23, CH-4153 Reinach, Suiza

Juergen Wichmann, químico, ciudadano alemán
Birkenweg 25, D-79585 Steinen, Alemania

Thomas Johannes Woltering, químico, ciudadano alemán
In den Abtsmatten 6, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania



CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada

Derivados de pirrazol-pirimidina

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Senal</u>
Europa	21 06 2004	04102837.4

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos inventado, cedido y transfendo todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO

F Hoffmann-La Roche AG**Grenzacherstrasse 124,****CH-4070 Basel (Suiza)**

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE UU, Venezuela

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales

Firmado en Basilea, Suiza

El 16 de junio de 2003

(firma ilegible)

Erwin Goetschi

(firma ilegible)

Juergen Wichmann

(firma ilegible)

Thomas Johannes Woltering

Se requiere legalización
Por favor ver el lado reverso

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente
nombradas

Erwin Goetschi, químico
Juergen Wichmann, químico
Thomas Johannes Wolterng, químico

empleados de F Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica

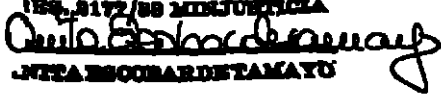
Basilea, Suiza -2 de septiembre de 2004
No 14'859

(firma ilegible)
Heldi Flecher

Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de diciembre de
2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

5

Colombia

Case 22540

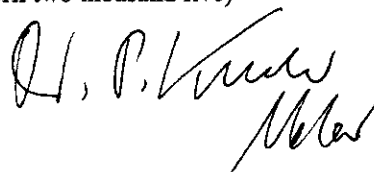
Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland

at this 11 04 2005 (eleventh day of April two thousand five)



Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel

No 76

238

APOSTILLE

(Convention of 1961)

1 Country of origin (Switzerland)

2 Nature of document

3 Issued by

Dr. iur.
P. Kuster

4 Nature of function or

off. Notar

5 and certified by the local authority

Gemeinde

Certified

12 April 2005

6 in Basel (Basle)

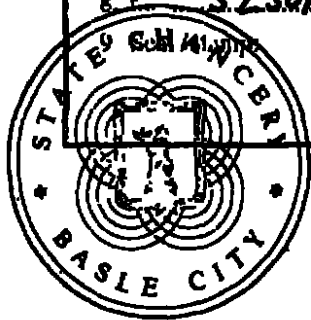
7 by the

8 by the Swiss Consulate of

9 3230/5718

10 Signature


Ruedi Egg



Assignment

I/WE, the undersigned

Erwin Goetschi, chemist, a Swiss citizen
Landhofweg 23, CH-4153 Reinach, Switzerland

Juergen Wichmann, chemist, a German citizen
Birkenweg 25, D-79585 Steinen, Germany

Thomas Johannes Woltering, chemist, a German citizen
~~Riedstrasse 13, D-79576 Weil am Rhein, Germany~~ In den Abspalten 6, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled

Pyrazolo-pyrimidine derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows.

Country	Filing date	Serial No.
Europe	21.06.2004	04102837.4

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE.

F Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basel, Switzerland

On August 27, 2004

Erwin Goetschi Erwin Goetschi

Juergen Wichmann Juergen Wichmann

Thomas Johannes Woltering Thomas Johannes Woltering

Legalization required

Please see reverse side

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Erwin Goetschi, chemist
Juergen Wichmann, chemist
Thomas Johannes Woltering, chemist

in the employ of F Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

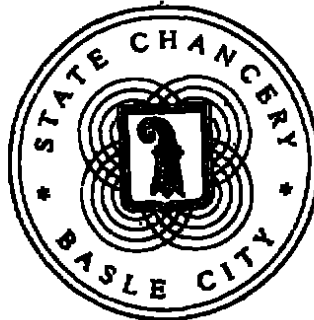
Basle, Switzerland -2 Sep. 2004

No

14' F59

State Chancery of the
Canton of Basle-City


Heidi Fischer



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ [X] 66
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 1

COMPLETA ☒ [X]

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 trazado ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

Fecha Diciembre 20 de 2006

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

238

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá D C ,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No	06 127691
	Solicitud internacional	PCT/US2005/006302
	Fecha inicio fase nacional	21/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	2502
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

2 FEB. 2007

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpa10