

Drigard & Castro

Abogados

AS: 100.080

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-002635- -00002-0000 Fax: 2008-04-08 16:58:25
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/II Eje 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 84

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E-Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

RESPUESTA A OFICIO 2659 DE MARZO 03, 2008

REF: Expediente No. 06 002.635 - Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional - Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/EP2004/008208 a favor de FERRER INTERNACIONAL S.A.

Titulada: N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO [1,5-a] PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL] SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS

CARLOS H. PALACIO EASTMAN, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 62154, obrando como apoderado de la sociedad FERRER INTERNACIONAL S.A., según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 03 de Marzo de 2008, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la SIC, me permito allegar:

1. Traducción de la solicitud internacional tal como fue presentada.
2. Documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante.
3. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora jefe atentamente,

CARLOS H. PALACIO EASTMAN

C.C. No. 79.311.882 de Bogotá

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Bogotá, 05 de abril, 2008

CHP/MEV/har.

Folio # 134
Retenido Extraído Para Publicación

(21) N° de solicitud: 06 002.635

(22) Fecha de solicitud: 13-01-2006

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) FERRER INTERNACIONAL S.A.

(72) Inventor(es) Luis Anglada, Albert Palomer, Maria Princep, Antonio Guglietta

(74) Agente: CARLOS H. PALACIO EASTMAN

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		200301746		24-07-2003		ES
		200401897		12-07-2004		ES

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha inicio fase nacional: 24-02-2006

(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 22-07-2004

No. de solicitud PCT/EP2004/008208

(87) Publicación Internacional:

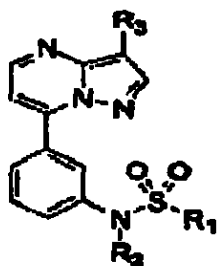
Fecha: 17-02-2005

No. Publicación: WO 2005/014597 A1

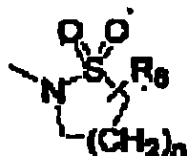
(54) Título: N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO [1,5-a] PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS

Reivindicación(es): 1. Un compuesto de fórmula (I):

CONTINUA AL RESPALDO ...



(I)



donde n es un entero 1, 2 o 3;

R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆), alquenil (C₂-C₆), alquinil (C₂-C₆), -O-alquil (C₁-C₆), halo-alquil (C₁-C₆), -CN, -SO₂-R₄, -NH-R₄, -NR₄-R₅, -COR₄, -CO-NHR₄, COOR₄, -C(NR₇)R₈, fenil, fenil sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquil (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆), aril y heteroaril;

R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquil (C₁-C₆), alquenil (C₂-C₆), alquinil (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆), fenil, fenil sustituido, furil, furil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R₇ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquil (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆), -OH, -O-alquil (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-alquil (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NH-alquil (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-N(dialquil (C₁-C₆)), fenil, fenil monosustituido, fenil disustituido, fenilalquil (C₁-C₆), fenilalquenil (C₂-C₆), furil, furil sustituido, isoxazolil, isoxazolil sustituido, pirazolil, pirazolil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R₈ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquil (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆), aril y heteroaril sustituido o no sustituido;

con la condición de que simultáneamente:

R₁ no puede ser p-tolil y R₂ metil y R₃ benzolil; y

R₁ no puede ser p-tolil y R₂ etil y R₃ furil-2-carbonil.

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

donde

R₁ se selecciona entre alquil (C₁-C₆), alquenil (C₂-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalquil (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)alquil (C₁-C₆), -O-alquil (C₁-C₆), -NH-alquil (C₁-C₆), -N(dialquil (C₁-C₆)), alquil (C₁-C₆)-O-alquil (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NH-alquil (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-N(dialquil (C₁-C₆)), fenil, fenil monosustituido, fenil disustituido, fenilalquil (C₁-C₆), fenilalquenil (C₂-C₆), furil, furil sustituido, isoxazolil, isoxazolil sustituido, pirazolil, pirazolil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquil (C₁-C₆), alquenil (C₂-C₆), alquinil (C₂-C₆) y cicloalquil (C₃-C₆);

o bien

R₁ y R₂ forman un ciclo que tiene la estructura:

136

4

**N-[3-(3-SUSTITUIDAS-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDIN-7-IL)-FENIL]-
SULFONAMIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS**

5 Sector de la técnica

Esta invención se encuadra en el sector técnico de agentes con afinidad sobre el receptor GABA-A, más concretamente en el relativo a las pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

10

Estado de la técnica

15

El receptor GABA-A (ácido gama-aminobutírico) es una proteína de estructura pentamérica que forma un canal iónico de membrana. Está implicado en la regulación de la sedación, la ansiedad, la tensión muscular, la actividad epileptogénica y las funciones de la memoria. Estas acciones se deben a subunidades definidas de dicho receptor, principalmente la $\alpha 1$ y la $\alpha 2$.

20

La sedación es modulada por la subunidad $\alpha 1$. Así, la acción sedante e hipnótica del Zolpidem es mediada por los receptores $\alpha 1$ in vivo, por los que tiene gran afinidad. Análogamente, la acción hipnótica del Zaleplón está mediada también por los receptores $\alpha 1$.

25

La acción ansiolítica del Diazepam está mediada por el aumento de la transmisión GABAérgica en una población de neuronas que expresan a los receptores $\alpha 2$. Esto indica que

los receptores $\alpha 2$ son dianas altamente específicas para el tratamiento de la ansiedad.

5 La relajación muscular en el Diazepam está mediada principalmente por los receptores $\alpha 2$, dado que estos receptores exhiben una expresión altamente específica en la médula espinal.

10 El efecto anticonvulsivo del Diazepam se debe parcialmente a los receptores $\alpha 1$. En el Diazepam, compuesto que disminuye la memoria, la amnesia anterógrada está mediada por los receptores $\alpha 1$.

15 El receptor GABA-A y sus subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ han sido revisados ampliamente por H. Möhler et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 300, 2-8, 2002; H. Möhler et al., Curr. Opin. Pharmacol., 1, 22-25, 2001; U. Rudolph et al., Nature, 401, 796-800, 1999; y D. J. Nutt et al., Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001.

20 El Diazepam y otras benzodiazepinas clásicas se usan ampliamente como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes musculares, con efectos secundarios que incluyen la amnesia anterógrada, la disminución de la actividad motora y la potenciación de los efectos del etanol.

25

En este contexto, los compuestos de la presente invención son ligandos de las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA; A con aplicación clínica en las alteraciones del sueño,

30

preferentemente el insomnio, en la ansiedad y en la epilepsia.

El insomnio es una enfermedad altamente prevalente. En su forma crónica afecta a un 10% de la población, alcanzando un 30% cuando además se contabiliza el insomnio transitorio. Se considera insomnio la dificultad en quedarse dormido o en mantener el sueño, asociándose con importantes efectos al día siguiente como cansancio, falta de energía, baja concentración e irritabilidad. El impacto social y sanitario de esta dolencia es importante con evidentes repercusiones socioeconómicas.

Los tratamientos farmacológicos utilizados fueron en primer lugar los barbitúricos y el hidrato de cloral, presentando numerosos efectos adversos reconocidos (toxicidad por sobredosis, inducción metabólica, dependencia y tolerancia elevadas) además de afectar la arquitectura del sueño disminuyendo sobre todo la duración y el número de episodios de sueño REM. Posteriormente, las benzodiazepinas supusieron un importante avance terapéutico, con menor toxicidad pero siguieron presentando problemas graves de dependencia, relajación muscular, amnesia y fenómenos de rebote del insomnio al retirar la medicación.

La última aproximación terapéutica reconocida ha sido la introducción de los compuestos hipnóticos no-benzodiazepínicos como las pirrolo[3,4-b]pirazinas (Zopiclone), las imidazo[1,2-a]piridinas (Zolpidem) y por último las pirazolo[1,5-a]pirimidinas (Zaleplón).

Posteriormente, han entrado en desarrollo dos nuevas pirazolo[1,5-a]pirimidinas, el Indiplón y el Ocina-plón, este último con acción más bien ansiolítica. Todos estos compuestos presentan una rápida inducción del sueño, tienen menores efectos al día después, menor potencial de abuso y menor fenómeno de rebote que las benzodiazepinas. El mecanismo de acción de estos compuestos es la activación alostérica del receptor GABA-A mediante su unión al sitio de unión de las benzodiazepinas (C. F. P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001). En tanto que las benzodiazepinas son ligandos inespecíficos en el sitio de unión del receptor GABA-A, Zolpidem y Zaleplón muestran una mayor selectividad por la subunidad $\alpha 1$. A pesar de ello siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

En los documentos de patente US 4.626.538 (Zaleplón), US 4.654.347, US 6.399.621 (Indiplón) y EP 129.847 (Ocina-plón) se proponen pirazolo[1,5-a]pirimidinas hipnóticas.

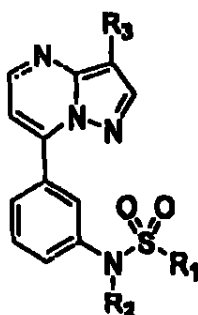
La investigación de nuevos compuestos activos para el tratamiento del insomnio responde a una necesidad sanitaria primordial porque incluso los hipnóticos de reciente introducción en terapéutica siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

Es por tanto deseable la obtención de nuevos hipnóticos con menor riesgo de efectos secundarios.

Para ello, la presente invención se centra en nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas activas frente al receptor GABA-A y en concreto frente a las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de dicho receptor. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A. Son ejemplos no limitativos de dichas enfermedades, las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, la ansiedad y la epilepsia. Son ejemplos no limitativos de las indicaciones propias de los compuestos de la presente invención todas aquellas enfermedades o situaciones en que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, de la sedación o de la relajación muscular.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a las nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas de fórmula (I)



(I)

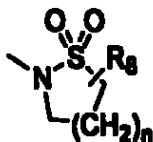
y sus sales farmacéuticamente aceptables;
donde

R_1 se selecciona entre alquil(C_1-C_6), alquenil(C_2-C_6),
 ω,ω,ω -trifluoroalquil(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_6),
 cicloalquil(C_3-C_6)alquil(C_1-C_6), -O-alquil(C_1-C_6), -NH-
 alquil(C_1-C_6), -N(dialquil(C_1-C_6)), alquil(C_1-C_6)-O-
 5 alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-NH-alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-
 N(dialquil(C_1-C_6)), fenil, fenil monosustituido, fenil
 disustituido, fenilalquil(C_1-C_6), fenilalquenil(C_2-C_6),
 furanil, furanil sustituido, isoxazolil, isoxazolil
 sustituido, pirazolil, pirazolil sustituido, tienil, tienil
 10 sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y
 piridil sustituido;

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6),
 alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6) y cicloalquil(C_3-C_6);

bien

15 R_1 y R_2 forman un ciclo de estructura:



donde n es un entero de 0 a 3 inclusive;

20 R_1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquil(C_1-C_6),
 cicloalquil(C_3-C_6), alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6), -O-
 alquil(C_1-C_6), halo-alquil(C_1-C_6), -CN, -SO₂- R_4 , -NH- R_4 , -
 NR₄ R_4 , -COR₄, -CO-NHR₄, COOR₄, -C(NR₄) R_4 , fenil, fenil
 sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

25 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre alquil(C_1-C_6),
 cicloalquil(C_3-C_6), aril y heteroaril;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6),
 alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6), cicloalquil(C_3-C_6), fenil,
 fenil sustituido, furanil, furanil sustituido, tienil,
 30 tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil
 y piridil sustituido;

R₁ se selecciona entre alquil, cicloalquil(C₃-C₆), -OH, -O-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O-alquil(C₁-C₆); alquil(C₁-C₆)-NH-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-N(dialquil(C₁-C₆)), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

y
R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), aril y heteroaril sustituido o no; a condición de que:

R₁ no puede ser p-tolil y R₂ metil y R₃ benzoil simultáneamente; y

R₁ no puede ser p-tolil y R₂ etil y R₃ furanil-2-carbonil simultáneamente.

La patente US 4.654.347 describe en su ejemplo 80 el compuesto N-[3-(3-benzoil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-N,4-dimetil-bencenosulfonamida y la patente EP 129.847 describe en su ejemplo 166 el compuesto N-etil-N-[3-[3-(2-furanilcarbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]-4-metil-bencenosulfonamida. En dichas patentes estos dos compuestos aparecen simplemente como intermedios de síntesis, sin que se consideren sustancias con actividad farmacológica de interés. Por tanto, este hecho no sugiere que compuestos análogos, como los de la presente invención, puedan tener un interesante valor terapéutico, hallazgo que ha sido descubierto por los solicitantes de forma inesperada. Dichos dos compuestos están comprendidos en la fórmula general (I), por lo que ambos se han excluido expresamente del ámbito de la presente invención.

Preferentemente la presente invención se refiere a las nuevas N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-sulfonamidas de fórmula (I) donde R₁ se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, 2-feniletetil, 2,2,2-trifluoroetil, fenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,4-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 2-tienil, 5-metil-4-isoxazolil, 5-metil-2-trifluorometil-3-furil, 4-(4-morfolinil)-3-piridil, 2,4-dimetil-5-tiazolil, ciclopropil, bencil, vinil, 3,5-dimetil-4-isoxazolil, 1,3,5-trimetil-4-pirazolil and ciclopentilmetil; R₂ se selecciona entre hidrógeno metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil, o bien R₁ y R₂ forman junto con el grupo -N-SO₂- un anillo de isotiazolidina-1,1-dioxido, de tal manera que R₁ y R₂ forman conjuntamente un grupo 1,3-propileno, y R₃ se selecciona entre un grupo ciano, un grupo benzoil, un grupo 4-fluorobenzoil, un grupo 4-metilbenzoil, un grupo 4-metoxibenzoil, un grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il, un grupo piridil-2-carbonil, un grupo piridil-4-carbonil y un grupo tiofen-2-carbonil.

El término sales farmacéuticamente aceptables, según se utiliza aquí, incluye cualquier sal tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como el bromhídrico, el clorhídrico, el fosfórico, el nítrico, el sulfúrico, el acético, el adípico, el aspártico, el bencenosulfónico, el benzoico, el cítrico, el etansulfónico, el fórmico, el fumárico, el glutámico, el láctico, el maleico, el málico, el malónico, el mandélico, el metansulfónico, el 1,5-naftalendisulfónico, el oxálico, el píválico, el

propiónico, el p-toluensulfónico, el succínico, el tartárico y similares.

Son compuestos preferidos de la presente invención los siguientes:

5

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-metansulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-metansulfonamida;

10

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-bencenosulfonamida;

15

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

20

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida.

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida;

N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

25

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propansulfonamida;

30

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida;

- N-butil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;
 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida;
 N-etil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida;
 N-propil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida;
- 10 N-butil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida;
 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-metansulfonamida;
- 15 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-etansulfonamida;
 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-etansulfonamida;
 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-propan-2-sulfonamida;
- 20 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida;
 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-etansulfonamida;
- 25 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-2-propansulfonamida;
 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-2-propansulfonamida;
- 30 N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-2-propansulfonamida;

- N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-2-propansulfonamida;
N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-etansulfonamida;
- 5 N-metil-N-[3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-metansulfonamida;
N-etil-N-[3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-metansulfonamida;
N-prop-2-inil-N-[3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-metansulfonamida;
- 10 N-metil-N-[3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-etansulfonamida;
N-etil-N-[3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-etansulfonamida;
- 15 N-prop-2-inil-N-[3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-etansulfonamida;
N-metil-N-[3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-metansulfonamida;
N-etil-N-[3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-metansulfonamida;
- 20 N-metil-N-[3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-etansulfonamida;
N-etil-N-[3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-etansulfonamida;
- 25 N-prop-2-inil-N-[3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-etansulfonamida;
N-prop-2-inil-N-[3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-metansulfonamida;
N-metil-N-[3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-metansulfonamida;
- 30 N-etil-N-[3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil]-metansulfonamida;

N-metil-N-(3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

N-etil-N-(3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

5 N-prop-2-inil-N-(3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

N-prop-2-inil-N-(3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;

10 N-metil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;

N-etil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;

N-metil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

15 N-etil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

N-prop-2-inil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

20 N-prop-2-inil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;

N-metil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;

N-etil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;

25 N-metil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

N-etil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

30 N-prop-2-inil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;

N-prop-2-inil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;

- N-metil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;
N-etil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;
5 N-metil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;
N-etil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida;
N-prop-2-inil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-
10 il]-fenil)-etansulfonamida;
N-prop-2-inil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida;
N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-feniletene-sulfonamida;
15 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2,2,2-trifluoroetansulfonamida;
N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-clorobencenosulfonamida;
N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-
20 a]pirimidin-7-il]-fenil)-3-clorobencenosulfonamida;
N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-4-clorobencenosulfonamida;
N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2,4-diclorobencenosulfonamida;
25 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-3,4-diclorobencenosulfonamida;
N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-cianobencenosulfonamida;
N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]
30 pirimidin-7-il]-fenil)-3-cianobencenosulfonamida;
N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-4-cianobencenosulfonamida;

- N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-3-nitrobencenosulfonamida;
 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-4-nitrobencenosulfonamida;
 5 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-2-tiofensulfonamida;
 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-5-metil-4-isoxazolilsulfonamida;
 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-2-trifluorometil-5-metil-3-furilsulfonamida;
 10 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-6-(morfolin-4-il)-3-piridilsulfonamida;
 15 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-2,4-dimetil-5-tiazolilsulfonamida;
 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-ciclopropilsulfonamida;
 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-bencilsulfonamida;
 20 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-vinilsulfonamida;
 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-3,5-dimetil-4-isoxazolilsulfonamida;
 25 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-1,3,5-trimetil-4-pirazolilsulfonamida;
 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-propansulfonamida;
 30 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-butansulfonamida;
 N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-ciclopentilmetansulfonamida;

2/ 143

N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida; y
N-etil-N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida.

5

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA_A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo.

- Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor 1-GABA_A en un mamífero que comprende
20 administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método
25 para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor 2-GABA_A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una

cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12 144 43

Otro aspect de esta invención es proporcionar un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con portadores terapéuticamente inertes.

Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada dependerá de la naturaleza y severidad de la condición que está siendo tratada. La ruta más preferida de la presente invención es la ruta oral. Las composiciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosis de unidad, y preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

El compuesto activo puede ser combinado con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de compuesto farmacéutico. El portador puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral parenteral (incluyendo inyecciones o infusiones intravenosas). Al preparar las composiciones para una forma

de dosis oral se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Los medios farmacéuticos usuales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones y elixires); aerosoles; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa micro-cristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales (tales como por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas) siendo las preparaciones sólidas orales preferidas con respecto a las preparaciones líquidas orales.

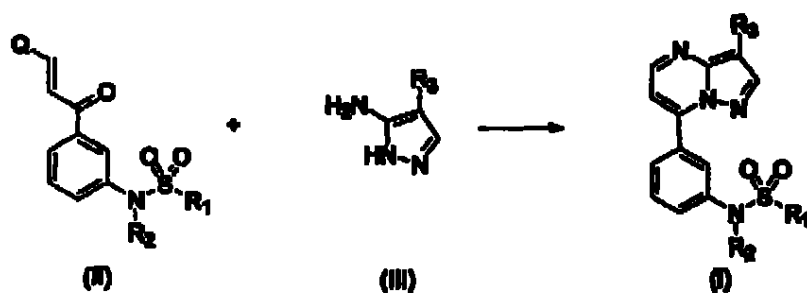
Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosis oral en unidad más ventajosa, en cuyo caso se emplean los portadores sólidos farmacéuticos. Si se desea las tabletas pueden ser recubiertas por técnicas estándares acuosas o no acuosas.

20

Un rango de dosis adecuado para la utilización es desde alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 100,00 mg en una dosis diaria total, dado como una administración una vez al día o en dosis divididas si se requiere.

25

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse según la reacción mostrada en el Esquema 1.



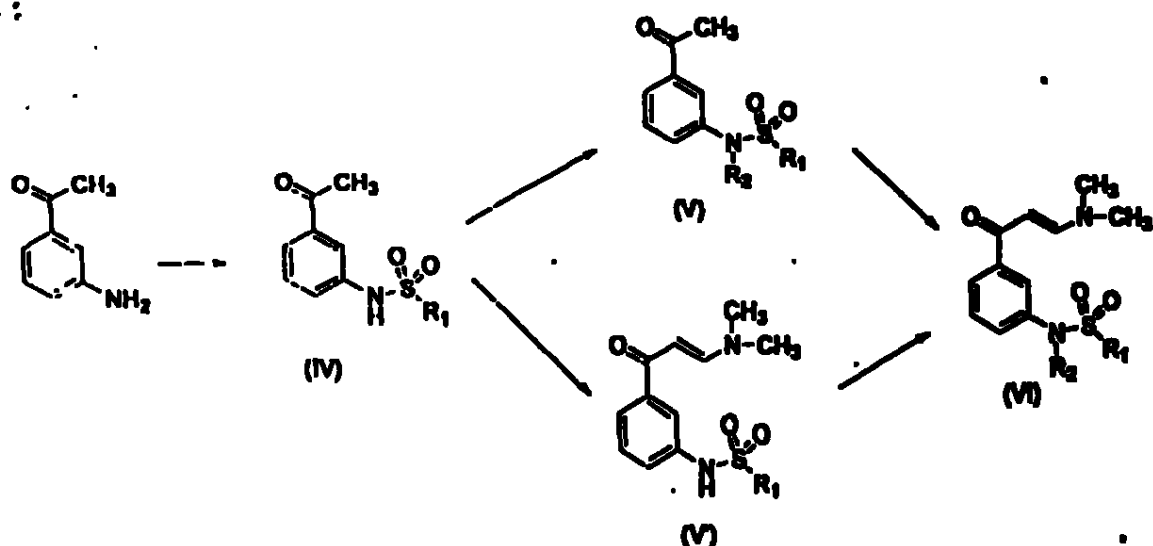
Esquema 1

145

R₁, R₂ y R₃ tienen los valores indicados anteriormente y Q es un grupo saliente adecuado seleccionado entre N(dialquil(C₁-C₄)), alquiltio(C₁-C₄) y alcoxi(C₁-C₄). Preferentemente Q se elige entre dimetilamino, metiltio metoxi.

La reacción entre el amino pirazol de fórmula general (III) y la adecuadamente sustituida 1-aril-2-propen-1-ona (II) se lleva a cabo en un disolvente prótico o aprótico polar inerte tal como ácido acético glacial, etanol, metanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre 50° y 130 °C. El tiempo de reacción es de varias horas, transcurridas las cuales se elimina el disolvente y se reparte el residuo obtenido entre una disolución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano. El crudo resultante de evaporar a sequedad la fase orgánica puede purificarse por uno de los siguientes métodos: (a) Cromatografía sobre sílica gel utilizando acetato de etilo o diclorometano/metanol como eluyente; o (b) Cristalización en un disolvente adecuado (acetato de etilo, etanol, metanol, etc).

El intermedio de fórmula (II) cuando Q es dimetilamino (intermedio (VI)) puede obtenerse siguiendo la secuencia de reacciones del Esquema 2.



Esquema 2

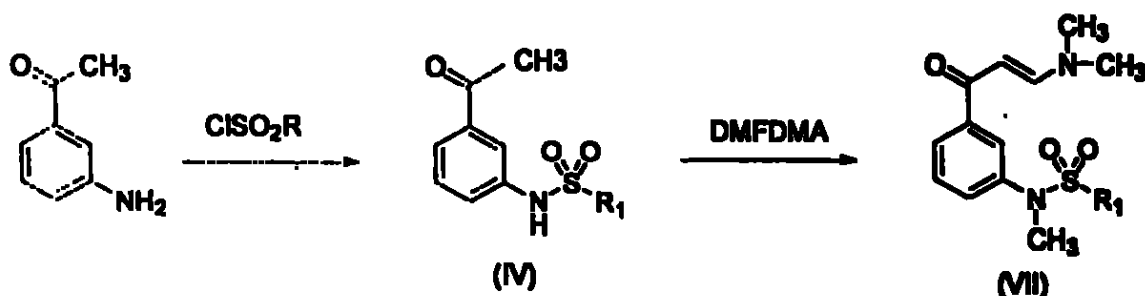
R_1 y R_2 tienen los significados indicados anteriormente.

- 5 Las sulfonamidas de fórmula (IV) se preparan según el método descrito por R. H. Uloth et al (J. Med. Chem. 9, 88-96, 1966).

- 10 La correspondiente alquilación de las sulfonamidas (IV) para alcanzar los intermedios de fórmula (V) se efectúa, según metodología bien conocida por los expertos en química orgánica, vía formación del correspondiente anión y posterior reacción con un haluro de alquilo.

- 15 Las enaminonas de fórmula (VI) se preparan de acuerdo con los métodos generales de síntesis de enaminas descritos por J. M. Domagala et al (J. Heterocyclic Chem., 26(4), 1147-58, 1989); y K. Sawada et al (Chem. Pharm. Bull., 49(7), 799-813, 2001), por reacción entre la
20 correspondiente acetofenona y el dimetil acetal de la *N,N*-dimetilformamida o el reactivo de Bredereck (tert-butoxibis(dimetilamino) metano).

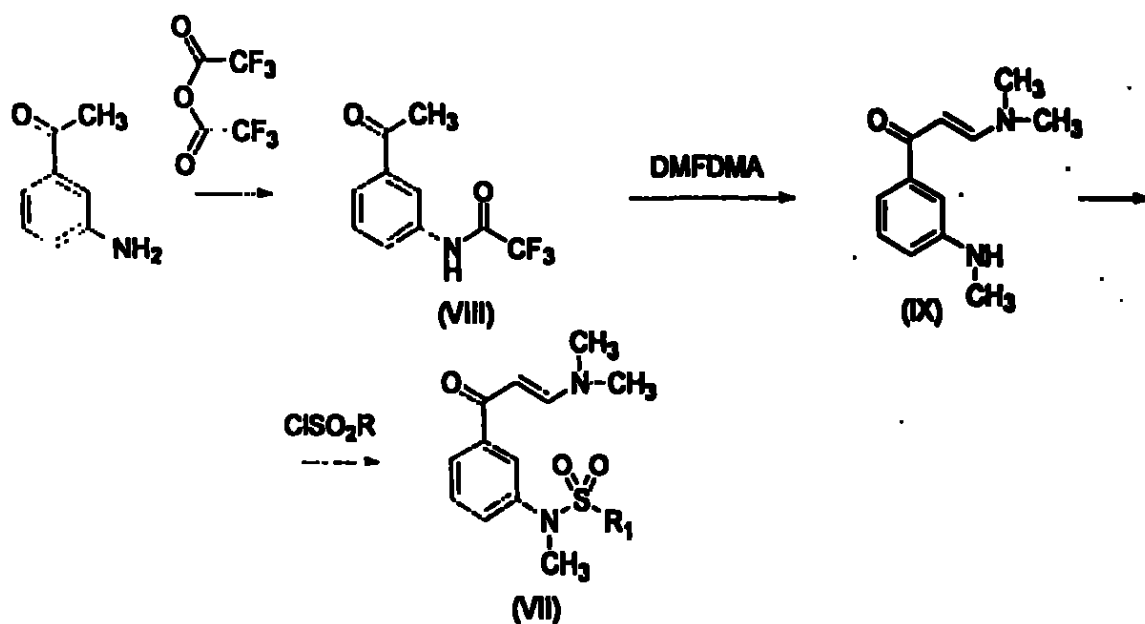
Alternativamente, los intermedios de fórmula (II) cuando Q es dimetilamino y R₂ es metilo (VII), pueden prepararse según el Esquema 3.



Esquema 3

En la transformación de (IV) a (VII), tiene lugar la formación de la enaminona y simultáneamente la formación de la N-metil-sulfonamida como resultado del aprovechamiento de las propiedades como agente metilante del dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida.

El intermediario (VII) también puede prepararse según el Esquema 4.



Esquema 4

La ventaja que presenta este procedimiento radica en que la formación de la sulfonamida se efectúa en la última etapa. Como consecuencia, cuando se preparan amplias series de productos, se reduce el número total de pasos de síntesis.

Por otra parte, según se pone de manifiesto en el esquema, en la transformación de (VIII) a (IX) tienen lugar de forma encadenada y en un solo paso las tres reacciones siguientes: (a) formación de la enaminona; (b) metilación de la trifluoroacetamida; y (c) desacilación para rendir la amina N-metilada. La posterior reacción de (IX) con el cloruro del ácido sulfónico correspondiente conduce a la obtención del intermedio (VII).

La obtención de los intermedios (VII) por reacción entre los intermedios (IV) y el dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida no ha sido descrita hasta el presente en la literatura química y constituye otro aspecto de la presente invención.

Asimismo, la obtención de los intermedios (VII) por reacción entre la N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (VIII) y el dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida, seguido de la formación de la sulfonamida por reacción con el correspondiente cloruro de ácido sulfónico, tampoco han sido descritos hasta el presente en la literatura química y constituyen otro aspecto de la presente invención.

A partir de los compuestos de fórmula general (I) es posible la obtención de sus sales farmacéuticamente

Xf *147* *148*

aceptables por tratamiento con los ácidos correspondientes.

5 Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la presente invención presentan una relevante afinidad por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A, según se demuestra en las Tablas 1 y 2. Estos resultados *in vitro* se han corroborado en las pruebas de sedación-hipnosis *in vivo*, cuyos resultados se recogen en la Tabla 3.

10

De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención manifiestan sorprendentemente unas actividades farmacológicas tant *in vitro* como *in vivo* análogas o superiores a los compuestos del estado de la técnica. Todos estos resultados apoyan su uso en todas aquellas enfermedades o situaciones moduladas por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A en las que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, una inducción de la sedación o una inducción de la relajación muscular.

15

20

La determinación de las actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se ha efectuado de la manera siguiente.

25

(a) Ensayos de unión a ligando. Determinación de la afinidad de los compuestos por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A.

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de peso comprendido entre 200-250 g en el momento del experimento.

30

Tras decapitación del animal, el cerebelo (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad $\alpha 1$ del receptor del GABA-A) y la médula espinal (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad $\alpha 2$ del receptor del GABA-A) fueron extraídos. La preparación de las membranas se realizó según el método descrito por J. Laméh et al (Prog. Neuro-Psychopharmacol.Biol.Psychiatry, 24, 979-991, 2000). Los tejidos, una vez pesados, se suspendieron en tampón tris-HCl 50 mM pH 7.7 en una relación 1:40 (P/V) y fueron homogeneizados. A continuación, se centrifugaron a 20000 g durante 10 min a 7°C. El pellet obtenido se resuspendió en las mismas condiciones, centrifugándose otra vez. El pellet final obtenido se resuspendió en el mínimo volumen y se guardó durante la noche congelado a -80°C. Al día siguiente, se repitió el proceso hasta resuspenderse el pellet final en una relación 1:10 (V/V).

Para determinar la afinidad de los compuestos se realizaron ensayos de competición utilizando como ligando marcado flumazenilo. Los ensayos se realizaron según los métodos descritos por S. Arbilla et al (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); e Y. Wu et al (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995). Se incubaron las membranas que contienen los receptores objetos de estudio, el flumazenilo marcado radiactivamente a una concentración final de 1 nM, y concentraciones crecientes de la entidad química a estudiar, en un volumen total de 500 μ l en tampón de ensayo Tris-HCl 50 mM pH 7.4. En paralelo, se incubaron las membranas únicamente con el flumazenilo marcado (totales, 100% unión) y en presencia de una concentración elevada de flumazenilo sin marcar (inespecífico, estimación del % de unión inespecífica del ligando

148
148
marcad). Las reacciones se iniciaron al añadir el ligando
marcado y se incubaron durante 60 minutos a una
temperatura de 0°C. Al finalizar el periodo de incubación,
los tubos se filtraron utilizando un "harvester" Brandel
5 modelo M-48R, y se lavaron tres veces con tampón de ensayo
frío. El "harvester" contiene un filtro GF/B en el cual
quedan retenidas las membranas con los receptores y el
ligando marcado que se ha unido a éstos. Los filtros son
retirados y se dejan secar. Una vez secos, se cortan, se
10 introducen en viales y se les añade líquido de centelleo
dejándose durante toda la noche en agitación hasta el día
siguiente que se pondrán a contar. Para el conteo se
utilizó un contador de centelleo Packard modelo Tricarb.
Para el análisis de los resultados se calculó el % de
15 unión específica para cada concentración del compuesto a
estudiar según:

$$\% \text{ unión específica} = (X - I / T - N) * 100$$

donde,

20 X: cantidad de ligando unido para cada concentración del
compuesto.

T: totales, cantidad máxima unida del ligando marcado.

N: inespecífico, cantidad de ligando marcado unido de
forma inespecífica, independiente del receptor de estudio.

25 Cada concentración de compuesto se ensayó por duplicado y
con el valor medio se obtuvieron los valores
experimentales de % de unión específica representándose
frente a la concentración de compuesto. Los valores así
obtenidos se ajustaron a una ecuación para ensayos de
competición (SigmaPlot, SPSS Inc.) calculándose el valor
30 de la CI_{50} (concentración del compuesto que inhibe el 50%
de la unión específica). A partir de los valores de CI_{50} se

calcularon las K_i (constantes de inhibición) según la fórmula de Cheng-Prusoff (Y. Cheng y W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22(23), 3099-3108, 1973). Alternativamente, los datos de afinidad para la subunidad α_2 se expresan como % de inhibición a las concentraciones de 10^{-5} M y 10^{-7} M. Los resultados de estas pruebas se detallan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Afinidad para la subunidad α_1 del receptor GABA_A

Compuesto	K_i (nM)
Ejemplo 2	74.5
Ejemplo 3	7.4
Ejemplo 5	13.4
Ejemplo 6	3.0
Ejemplo 16	0.7
Ejemplo 17	28.0
Ejemplo 18	5.9
Ejemplo 19	0.5
Ejemplo 20	12.5
Ejemplo 22	20.9
Ejemplo 23	26.7
Ejemplo 24	30.7
Ejemplo 25	26.6
Ejemplo 27	28.2
Ejemplo 29	53.2
Ejemplo 30	52.1
Ejemplo 33	608.7
Ejemplo 34	33.2
Ejemplo 35	88.9
Ejemplo 37	577.8
Ejemplo 38	119.4
Ejemplo 39	37.2
Ejemplo 40	7.3
Ejemplo 46	41.0
Ejemplo 51	38.7
Ejemplo 52	48.1
Ejemplo 53	33.2
Ejemplo 58	47.9
Ejemplo 63	62.1
Ejemplo 64	32.9
Ejemplo 68	8.9
Ejemplo 69	16.6
Ejemplo 70	6.2

Ejemplo 72	14.6
Ejemplo 76	201.2
Ejemplo 77	35.6
Ejemplo 78	2031.0
Ejemplo 79	499.0
Ejemplo 82	63.6
Ejemplo 83	42.0
Ejemplo 84	28.9
Ejemplo 87	1.9
Ejemplo 91	2.8
Ejemplo 92	0.4
Ejemplo 94	0.5
Zaleplon	198.9

Tabla 2. Afinidad para la subunidad α_2 del receptor GABA

Compuesto	K_i (nM)	
Ejemplo 2	831.3	
Ejemplo 3	36.7	
Ejemplo 5	290.2	
Ejemplo 6	34.9	
Zaleplon	1302.5	
Compuesto	% Inhibición (10^{-5} M)	% Inhibición (10^{-7} M)
Ejemplo 16	100.2	87.2
Ejemplo 17	74.5	0
Ejemplo 18	93.7	20.7
Ejemplo 19	94.4	45.2
Ejemplo 20	97.7	40.3
Ejemplo 22	98.2	24.2
Ejemplo 23	93.8	45.5
Ejemplo 24	83.0	10.4
Ejemplo 25	78.9	9.1
Ejemplo 27	85.2	2.9
Ejemplo 29	92.7	13.4
Ejemplo 30	73.3	0
Ejemplo 33	45.2	0
Ejemplo 34	87.6	6.9

Ejemplo 35	86.5	24.5
Ejemplo 37	40.2	0
Ejemplo 38	77.6	17.4
Ejemplo 39	96.6	23.3
Ejemplo 40	99.5	47.3
Ejemplo 46	97.6	11.9
Ejemplo 51	94.7	16.8
Ejemplo 52	61.2	0
Ejemplo 53	89.8	1.0
Ejemplo 58	93.8	24.0
Ejemplo 63	91.3	0
Ejemplo 64	61.5	20.9
Ejemplo 68	92.7	31.6
Ejemplo 69	99.0	36.7
Ejemplo 70	99.9	63.4
Ejemplo 72	98.6	44.9
Ejemplo 76	41.7	0
Ejemplo 77	88.5	13.8
Ejemplo 78	36.2	0
Ejemplo 79	52.9	0
Ejemplo 82	31.8	0
Ejemplo 83	94.4	39.1
Ejemplo 84	89.5	0
Ejemplo 87	97.6	65.1
Ejemplo 91	84.1	4.8
Ejemplo 92	95.7	36.5
Ejemplo 94	99.5	41.2
Zaleplon	78.4	--

Determinación de la actividad predictiva de sedación-hipnosis in vivo.

Xf 150

Los efectos *in vivo* de est s compuest s fueron evaluados mediante una prueba predictiva de sedación-hipnosis en ratón (D. J. Sanger et al., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; y G. Griebel et al., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Se utilizaron grupos de 5 a 8 ratones macho CD1 de 22 a 26 g de peso en el momento de la prueba. Los compuest s se administraron, en suspensión en agar al 0.25% con una gota de Tween 80, por vía intraperitoneal en dosis únicas equimoleculares y a un volumen de administración de 10 ml/Kg. Los animales control recibieron sólo vehícul . Se cuantificó, mediante un Actisystem DAS16 (Panlab SL), el desplazamiento (número de contajes) realizado por l s animales durante 30 min, en intervalos de 5 min, tras la administración de los compuestos. Se calculó el porcentaje de inhibición del desplazamiento de los animales tratados respecto a los animales control despreciando los primeros 5 min. Los resultados de esta prueba se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Determinación de la sedación-hipnosis en ratón.

Compuesto	% Inhibición Actividad Motora
Ejemplo 2	71.39
Ejemplo 3	93.58
Ejemplo 5	80.91
Ejemplo 6	66.55
Ejemplo 16	95.36
Ejemplo 17	94.21
Ejemplo 18	93.39
Ejemplo 19	89.88

Ejemplo 20	95.23
Ejemplo 22	91.39
Ejemplo 23	94.57
Ejemplo 24	94.01
Ejemplo 25	92.79
Ejemplo 27	93.12
Ejemplo 29	93.73
Ejemplo 30	94.86
Ejemplo 33	77.58
Ejemplo 34	92.58
Ejemplo 35	92.55
Ejemplo 37	92.13
Ejemplo 38	94.85
Ejemplo 39	95.28
Ejemplo 40	94.32
Ejemplo 46	93.98
Ejemplo 51	90.04
Ejemplo 52	92.83
Ejemplo 53	94.89
Ejemplo 58	93.31
Ejemplo 63	95.32
Ejemplo 64	90.32
Ejemplo 68	87.78
Ejemplo 69	96.90
Ejemplo 70	94.54
Ejemplo 72	93.78
Ejemplo 76	78.36
Ejemplo 77	70.12
Ejemplo 78	36.12
Ejemplo 79	51.50
Ejemplo 82	39.87
Ejemplo 83	53.38

151/150

Ejemplo 84	68.98
Ejemplo 87	74.88
Ejemplo 91	72.85
Ejemplo 92	74.36
Ejemplo 94	88.69
Zaleplon	47.17

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención.

5 **Ejemplo 1: N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-metansulfonamida**

1.58 g (6.96 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-N-metil-metansulfonamida se disuelven en 15 ml de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y la disolución resultante se mantiene a reflujo por espacio de 18 horas. Se elimina el exceso de reactivo volátil por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre silica . gel utilizando un gradiente de acetat de etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.12 g (R= 88.6%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil metansulfonamida.

20 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.91 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.26 (3H, s), 5.79 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.44 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.49-7.52 1H, m), 7.71 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.78-7.81 (2H, m).

MS (ES) m/z = 283 (MH⁺)

25 HPLC = 99.2%

Ejemplo 2: N-[3-(3-cian -pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-metansulfonamida

5 0.1 g (0.93 mmoles) de 4-ciano-2H-pirazol-3-ilamina y 0.26
g (0.93 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
propenil]fenil]-N-metil-metansulfonamida disueltos en 10
ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante
8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se
10 elimina por destilación a presión reducida y sobre el
residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10
ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas
las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con
15 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de
magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad
conduce a un aceite que en presencia de acetato de etil
da un sólido de coloración amarillenta que pesa 217 mg (R=
71%) correspondiente a la N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]
20 pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-metansulfonamida, m.p.=
193-195 °C.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.01 (3H, s), 3.30 (3H, s),
7.60 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.65-7.67 (2H, m), 8.00-8.02 (1H,
25 m), 8.09 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.91 (1H, d, J= 4.8 Hz).
MS (ES) m/z = 328 (MH+)
HPLC = 95.9%

Ejemplo 3: N-Metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
30 [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

20 152 151

0.1 g (0.52 mmoles) de (5-amin -1H-piraz 1-4-il)-ti fen-2-il-metanona y 0.146 g (0.93 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-metansulfonamida (obtenido según se describe en el ejemplo anterior) disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 178 mg (R= 83%) correspondiente a la N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

m.p. = 169-170 °C .

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.02 (3H, s), 3.32 (3H, s), 7.29 (1H, t, J= 6 Hz), 7.54 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 8.02-8.04 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, d, J= 6 Hz), 8.80 (1H, s), 8.89 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 413 (MH⁺)

HPLC = 99.2%

Ejemplo 4: N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-metansulfonamida

1.1 g (4.56 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-N-etil-metansulfonamida se disuelven en 10 ml de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y la disolución resultante se mantiene a reflujo por espacio de 18 horas. Se elimina el exceso de reactivo volátil por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre silica gel utilizando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.2 g (R= 88.6%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil metansulfonamida.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.88 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.76 (2H, q, J= 7.2 Hz), 5.66 (1H, d, J= 12 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.79 (1H, d, J= 12 Hz), 7.80-7.84 (2H, m).

HPLC = 95.6%

Ejemplo 5: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-metansulfonamida

0.196 g (1.82 mmoles) de 4-ciano-2H-pirazol-3-ilamina y 0.54 g (1.82 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-metansulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con

2/ 153 182

10 ml de agua y se secan en presencia de sulfat de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etil da un sólido de coloración amarillenta que pesa 324 mg (R= 52.4%) correspondiente a la N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-metansulfonamida.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.95 (3H, s), 3.81 (2H, q, J= 6.8 Hz), 7.21 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.64 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.98 (1H, d, J= 7.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4 Hz).

MS (ES) m/z = 342 (MH⁺)

HPLC = 98.9%

Ejemplo 6: N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

0.36 g (1.86 mmoles) de 5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y 0.55 g (1.86 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-metansulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, y al enfriarse la mezcla de reacción, se forma un precipitado que se filtra, se lava primero con ácido acético, después con solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente con agua. Se obtiene un sólido de coloración amarillenta que pesa 472 mg (R= 59.6%) correspondiente a la N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J= 7.6 Hz), 2.97 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 6.8 Hz), 7.17 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, t, J= 7.2 Hz), 7.69 1H, dd, J= 4.8 y 1.2 Hz), 7.99-8.02 (1H, m), 8.07-8.1 (3H, m), 8.69 (1H, s), 8.80 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 427 (MH⁺).

HPLC = 98.3%

10 **Ejemplo 7: N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-bencenosulfonamida**

1.25 g (4.32 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-N-metil-bencenosulfonamida se disuelven en 10 ml de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y la disolución resultante se mantiene a reflujo por espacio de 18 horas. Se elimina el exceso de reactivo volátil por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica gel utilizando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.25 g (R= 84%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-bencenosulfonamida.

25 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.19 (3H, s), 5.58 (1H, d, J= 12 Hz), 7.21-7.23 (1H, m), 7.33 (1H, t, J= 8 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.76 (1H, d, J=12 Hz), 7.77-7.80 (1H, m).

HPLC = 100%

22 154 153

Ejemplo 8: N-[3-(3-ciano-pirazol-1-[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida

0.134 g (1.24 mmoles) de 4-ciano-2H-pirazol-3-ilamina y
5 0.43 g (1.24 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-bencenosulfonamida disueltos en
10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el
10 residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con
15 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 205 mg (R=42%) correspondiente a la N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida.

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.23 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.45-7.63 (6H, m), 7.83 (1H, s), 7.93-7.97 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=4.4 Hz).

25

MS (ES) m/z = 390 (MH⁺)

HPLC = 99.0%

Ejemplo 9: N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazol-1,5-a]pirimidin-7-il}-fenil}-bencenosulfonamida

30

0.43 g (2.23 mmoles) de (5-amino-1H-piraz 1-4-il)-ti fen-
 2-il-metanona . y 0.8 g (2.23 mmoles) de N-[3-[3-
 (dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-metan-
 sulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se
 5 mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este
 tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión
 reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de
 diclorometano y 10 ml de disolución saturada de
 bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la
 10 fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases
 orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan
 en presencia de sulfato de magnesio. La fase de
 diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite
 que en presencia de acetato de etilo da un sólido de
 15 coloración amarillenta que pesa 872 mg (R= 82.3%)
 correspondiente a la N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-
 pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-benceno-sulfonamida.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.24 (3H, s), 7.07 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19 (1H, t, J= 4 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.46-
 20 7.62 (6H, m), 7.7 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.82 (1H, t, J= 2 Hz), 7.97 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.09 (1H, d, J= 3.6 Hz),
 8.66 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 475 (MH⁺)

25 HPLC = 97.9%

Ejemplo 10: N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
 propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida

30 1.05 g (3.46 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-N-etil-
 bencenosulfonamida se disuelven en 10 ml de dimetil acetal

23/155

de la N,N-dimetilformamida y la disolución resultante se mantiene a reflujo por espacio de 18 horas. Se elimina el exceso de reactivo volátil por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre silica gel utilizando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.2 g (R= 96%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida.

10

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 2.92 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.62 (2H, q, $J= 7.6$ Hz), 5.56 (1H, d, $J= 12.4$ Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.35 (1H, t, $J= 7.6$ Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J= 8$ Hz).

15

HPLC = 100%

Ejemplo 11: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-bencenosulfonamida

20

0.15 g (1.38 mmoles) de 4-ciano-2H-pirazol-3-ilamina y 0.50 g (1.38 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de

30

magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 260 mg (R= 47%) correspondiente a la N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-bencenosulfonamida.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (3H, t, $J= 6.8$ Hz), 3.66 (2H, q, $J= 7.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J= 4.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J= 7.6$ Hz), 7.46-7.65 (6H, m), 7.76 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J= 7.6$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J= 4.4$ Hz).

MS (ES) $m/z = 404$ (MH $^+$)

HPLC = 98.9%

Ejemplo 12: N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida

0.33 g (1.70 mmoles) de (5-amino-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-il-metanona y 0.61 g (1.70 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 535 mg (R= 64.4%)

24 156

correspondiente a la N-etil-N-{3-[3-(ti fen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-benceno-sulfonamida.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (3H, t, J= 7.6 Hz), 3.67 (2H, q, J= 7.6 Hz), 7.07 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.51 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.56 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.60-7.67 (4H, m), 7.69 (1H, dd, J= 5.2 Hz y J= 1.2 Hz), 7.75 (1H, t, J= 2 Hz), 8.06 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.09 (1H, d, J= 3.6 Hz), 8.67 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 489 (MH⁺)

HPLC = 97.9%

Ejemplo 13: Procedimiento general para la obtención de las N-metil-enamino-sulfonamidas de formula general (VI) siguiendo el Esquema 2

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-etansulfonamida

20 2 g (8.8 mmoles) de N-(3-acetil-fenil)-etansulfonamida se disuelven en 15 ml de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y se calienta a 150°C durante 12 h. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílica gel utilizando un gradiente de acetato de etilo/metanol como eluyente. Se obtienen 1.4 g (R= 56%) correspondientes a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-etan-sulfonamida.

30

0.25 g (0.89 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-etansulfonamida se disuelven en 6 ml de N,N-dimetilformamida seca. Sobre la disolución formada, a 0°C y bajo atmósfera inerte, se adicionan 0.043 g (1.08 mmoles) de hidruro sódico. Después de agitar durante 30 minutos, se adicionan 0.15 g (0.98 mmoles) de yoduro de etilo y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 5 h. Sobre la mezcla de reacción se adicionan 1 ml de agua y después 20 ml de NaOH 0.5 M. Se extrae con 3x25 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se lavan con 25 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtienen 0.25 g (R= 90%) en forma de un aceite que corresponde a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-etansulfonamida.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (3H, t, $J= 6.8$ Hz), 1.37 (3H, t, $J= 7.6$ Hz), 2.94 (3H, s), 3.01 (2H, q, $J= 7.6$ Hz), 3.15 (3H, s), 4.79 (2H, q, $J= 8.2$ Hz), 5.66 (1H, d, $J= 12.4$ Hz), 7.39-7.46 (2H, m), 7.77-7.84 (3H, m)
HPLC = 99%

Siguiendo el procedimiento general descrito se preparan:

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-isopropansulfonamida

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (3H, t, $J= 7.2$ Hz), 1.37 (6H, d, $J= 6.8$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.18-3.25 (1H, m), 3.82 (2H, q, $J= 7.6$ Hz), 5.67 (1H, d, $J= 12.4$ Hz), 7.39-7.49 (2H, m), 7.78-7.81 (2H, m), 7.85-7.87 (1H, m)
HPLC = 99.4%

25 157 ~~158~~

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propil-
metansulfonamida.

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.83 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.31-
1.36 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.14 (3H, s),
3.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 12 Hz), 7.42-7.51
(2H, m), 7.71 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.77-7.78 (1H, m), 7.82-
7.85 (1H, m)
HPLC = 88.8%

10

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propil-
etansulfonamida

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.37
(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.42-1.51 (2H, m), 2.71 (1H, s), 2.94
(3H, s), 3.02 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.16 (3H, s, J = 12.4 Hz),
3.69 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.39-7.47 (2H, m), 7.78-7.85 (3H,
m)
HPLC = 98%

20

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propil-
isopropansulfonamida

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.37
(6H, d, J = 6.8 Hz), 1.45-1.51 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.17
(3H, s), 3.17-3.24 (1H, m), 3.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.67
(1H, d, J = 12.8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 8 Hz), 7.48-7.51 (1H,
m), 7.77-7.87 (3H, m)
HPLC = 99.6%

30

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-butil-
metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.25-1.31 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.64 (2H, t, J= 6.8 Hz), 5.78 (1H, d, J= 12 Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.71 (1H, d, J= 12 Hz), 7.76-7.77 (1H, m), 7.82-7.85 (1H, m)

5 HPLC = 98%

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-butil-etansulfonamida

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.3-1.46 (7H, m), 2.94 (3H, s), 3.01 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.17 (3H, s), 3.73 (2H, t, J= 7.6 Hz), 5.63 (1H, d), 7.39-7.47 (2H, m), 7.78-7.85 (3H, m)

HPLC = 98.1%

15

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-butil-isopropansulfonamida

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.28-1.34 (2H, m), 1.36 (6H, d, J= 7.2 Hz), 1.41-1.45 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.16-3.24 (4H, m), 3.76 (2H, t, J= 7.2 Hz), 5.67 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.41 (1H, t, J= 8 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 7.86-7.88 (1H, m)

HPLC = 99.4%

25

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propargil-metansulfonamida

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.5 (1H, t, J= 2.8 Hz), 2.94 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.67 (1H, d, J= 12.4 Hz), 7.44 (1H, t, J= 8 Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 7.81 (1H, m, J= 12 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 8.09 (1H, t, J= 2 Hz)

2/6 158 ~~157~~

HPLC = 98.8%

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propargil-etansulfonamida

5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.4 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 2.94 (3H, s), 3.14-3.22 (5H, m), 4.47 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.66 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 7.42-7.44 (2H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 8.05 (1H, t, $J = 2$ Hz)

10

MS (ES) $m/z = 321$ (MH $^+$)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-propargil-isopropansulfonamida

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.4 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.37 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 2.94 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 4.49 (2H, d, $J = 2.8$ Hz), 5.66 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.78-7.87 (2H, m), 7.99-8.00 (1H, m)

20

HPLC = 81%

Ejemplo 14: Procedimiento general para la obtención de las N-metil-enamino-sulfonamidas de formula general (VII) siguiendo el Esquema 3

25

N-(3-acetilfenil)-1-propano-sulfonamida

30

1 g (7.4 mmoles) de 3-aminoacetofenona se disuelven en 35 ml de diclorometano seco. Sobre la disolución resultante enfriada a 0°C se adicionan 0.89 ml (11.09 mmoles) de piridina anhidra y 1.26 g (8.87 mmoles) de cloruro del ácido 1-propanosulfónico. La mezcla de reacción se mantiene

20 h en agitación a temperatura ambiente y en atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, se vierte sobre 15 ml de agua. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 2x15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 30 ml de agua y se secan en presencia de sulfato sódico anhidro. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad, conduce a un sólido amarillo que pesa 1.8 g (R=100%) correspondiente a la N-(3-acetilfenil)-1-propano-sulfonamida y que se utiliza directamente para la siguiente reacción.

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-1-propano-sulfonamida

1 g (4.14 mmoles) de N-(3-acetilfenil)-1-propano-sulfonamida se disuelven en 10 ml de N,N-dimetilformamida. Sobre la disolución resultante se adicionan 2.77 ml (20.74 mmoles) de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y se calienta a 150°C durante 2 h. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida obteniéndose una aceite. Este se trata con una mezcla de acetato de etilo-éter etílico. Precipita una pequeña cantidad de sólido que se deshecha. El filtrado se evapora a sequedad, se disuelve en diclorometano, se lava la fase orgánica con 4x50 ml de agua y se evapora a sequedad. Se obtienen 1.23 g (R = 96%) correspondientes a la N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-1-propano-sulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 2.91-2.97 (5H, m), 3.15 (3H, a), 3.35 (3H, s), 5.66 (1H, d, J= 12.5 Hz), 7.36-7.52 (2H, m), 7.73-7.88 (3H, m)

2X 159 158

Siguiendo el procedimiento general descrito se preparan los siguientes compuestos:

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-butansulfonamida

5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35-1.5 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 2.97-3.03 (5H, m), 3.18 (3H, a), 3.39 (3H, s), 5.7 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.77-7.87 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.9-7.91 (1H, m)

10

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-ciclopentilmetansulfonamida

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22-1.3 (2H, m), 1.55-1.63 (4H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.27-2.4 (1H, m), 2.86-2.93 (5H, m), 3.15 (3H, a), 3.34 (3H, s), 5.67 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 7.37-7.52 (2H, m), 7.44-7.98 (3H, m)

20

Ejemplo 15: Procedimiento general para la obtención de las N-metil-enamino-sulfonamidas de formula general (VII) siguiendo el Esquema 4

N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

25

5 g (37 mmoles) de 3-aminoacetofenona se disuelven en 30 ml de diclorometano anhidro. Sobre la disolución resultante se adicionan 3.15 ml (38.84 mmoles) de piridina anhidra y 5.5 ml (38.84 mmoles) de anhídrido trifluoroacético manteniendo la temperatura a 0°C . Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a la misma temperatura y se vierte sobre

30

100 ml de agua-hielo. Se adicionan 100 ml de disolución saturada de cloruro sódico y se extrae con 2x70 ml de diclorometano y 3x50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtienen 8.7 g (R= 100%) en forma de un sólido que corresponde a la N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.64 (3H, s), 7.53 (1H, t, $J= 7.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J= 7.6$ Hz), 8.15 (1H, d, $J= 8.2$ Hz), 8.25 (1H, s), 9.12 (1H, a)

3-(dimetilamino)-1-[3-(metilamino)fenil]prop-2-en-1-ona

8.37 g (36.21 mmoles) de N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida se disuelven en 80 ml de N,N-dimetilformamida. Sobre la disolución resultante se adicionan 24.23 ml (181.02 mmoles) de dimetil acetal de la N,N-dimetilformamida y se calienta a 150°C durante 2 h. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida obteniéndose una aceite. Éste se trata con 50 ml de agua y se extrae con 3x100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con 2x200 ml de disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad por destilación a presión reducida. Se obtiene un sólido que precipita de una mezcla de etanol-éter etílico (9:1) que pesa 4.1 g (R= 55%) correspondiente a la 3-(dimetilamino)-1-[3-(metilamino)fenil]prop-2-en-1-ona.

28 160 189

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.85 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.85 (1H, a), 5.68 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 6.67-6.72 (1H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J=12.2$ Hz)

5 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-fenil-etilensulfonamida

10 0.4 g (1.96 mmoles) de 3-(dimetilamino)-1-[3-(metilamino)fenil]prop-2-en-1-ona se disuelven en 10 ml de diclorometano seco. Sobre la disolución resultante se adicionan 0.24 ml (2.91 mmoles) de piridina anhidra y 0.48 g (2.37 mmoles) del cloruro del ácido 2-fenil-eteno sulfónico. La mezcla de reacción se mantiene 17 h en agitación a temperatura ambiente y en atmósfera inerte.

15 Transcurrido este tiempo, se vierte sobre 15 ml de agua. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 2x15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 30 ml de agua y se secan en presencia de sulfato sódico anhidro. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad,

20 conduce a un crudo que se cromatografía sobre sílica gel utilizando un gradiente de diclorometano/metanol como eluyente. Se obtienen 0.53 g ($R=73\%$) en forma de un sólido que corresponde a N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-fenil-etilensulfonamida.

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.9 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.31 (3H, s), 5.65 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 6.7 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.38-7.5 (8H, m), 7.77-7.85 (3H, m)

30

Siguiendo el procedimiento general descrito se preparan los siguientes compuestos:

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-3-clorobencenosulfonamida

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.93 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.22 (3H, s), 5.6 (1H, d), 7.23-7.27 (1H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.52-7.58 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.79-7.83 (1H, m)

5

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-4-clorobencenosulfonamida

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.94 (3H, a), 3.18 (3H, a), 3.2 (3H, a), 5.59 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.34-7.55 (6H, m), 7.77-7.83 (2H, m)

10

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-clorobencenosulfonamida

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.73 (3H, a), 2.96 (3H, a), 3.24 (3H, s), 5.6 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 7.06-7.14 (3H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.68 (1H, dd), $J = 7.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz)

20

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2,2,2-trifluoroetansulfonamida

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.95 (3H, a), 3.18 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.73 (2H, c, $J = 9.1$ Hz), 5.66 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.42-7.53 (2H, m), 7.8 (1H, s), 7.83-7.89 (2H, m)

25

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2,4-diclorobencenosulfonamida

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.96 (3H, a), 3.19 (3H, s), 3.46 (3H, s), 5.6 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.1$ Hz),

29 161 160

7.31 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.53 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.71-7.84 (4H, m)

5 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-3,4-diclorobencenosulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.86 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.15 (3H, s), 5.52 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.16-7.23 (1H, m), 7.26 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.32 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, J= 2.1 Hz)

15 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-cianobencenosulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.97 (3H, a), 3.19 (3H, a), 3.43 (3H, s), 5.64 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.35 (1H, m), 7.41 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.6-7.89 (7H, m)

20 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-3-cianobencenosulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.94 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.23 (3H, s), 5.62 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.39 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.5 (1H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.69-7.86 (5H, m)

25 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-4-cianobencenosulfonamida

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.94 (3H, a), 3.17 (3H, a), 3.22 (3H, s), 5.6 (1H, d, J= 12.2 Hz), 7.24-7.3 (1H, m), 7.39 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.51 (1H, m), 7.64-7.7 (2H, m), 7.73-7.82 (4H, m)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-3-nitrobencenosulfonamida

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.93 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.26 (3H, s), 5.6 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.48 (1H, m), 7.62-7.82 (4H, m), 8.4-8.44 (1H, m)

10 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-4-nitrobencenosulfonamida

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.92 (3H, a), 3.17 (3H, a), 3.25 (3H, s), 5.6 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (1H, m), 7.73 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8.4-8.44 (1H, m), 7.77-7.84 (2H, m), 8.3 (2H, d, $J = 9$ Hz)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-tiofenosulfonamida

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.85 (3H, a), 3.07 (3H, a), 3.19 (3H, s), 5.54 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz), 7.19-7.32 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m)

25

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-5-metil-4-isoxazolsulfonamida

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (3H, s), 2.88 (3H, a), 3.11 (3H, s), 3.19 (3H, m), 5.53 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.56-7.81 (3H, m), 8.15 (1H, m)

3P 162 161

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2-trifluorometil-5-metil-3-furansulfonamida

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (3H, s), 2.94 (3H, a), 3.27 (3H, s), 5.61 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 6.8 (1H, m), 7.3-7.44 (2H, m), 7.66 (1H, t), 7.79-7.86 (2H, m)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-6-(morfolin-4-il)-3-piridinsulfonamida

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.88 (3H, a), 3.13 (3H, s), 3.54-3.58 (4H, m), 3.71-3.75 (4H, m), 5.59 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz), 7.21-7.3 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz), 7.58-7.6 (1H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 8.3 (1H, dd, $J = 2.6$ y 0.8 Hz)

15

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-2,4-dimetil-5-tiazolsulfonamida

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.06 (3H, s), 2.6 (3H, s), 2.88 (3H, a), 3.1 (3H, a), 3.23 (3H, s), 5.56 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz), 7.23-7.38 (2H, m), 7.7-7.8 (3H, m)

25 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-ciclopropansulfonamida

30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.03-1.12 (1H, m), 1.23-1.32 (1H, m), 1.5-1.54 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.88 (3H, a), 3.09 (3H, a), 3.16-3.28 (1H, m), 3.31 (3H, s), 5.62 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.3-7.37 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.7-7.77 (2H, m), 7.87-7.88 (1H, m)

• N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-bencilsulfonamida

• ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.05 (3H, a), 3.25 (6H, s), 4.37 (2H, s), 5.76 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.44-7.51 (7H, m), 7.83-7.93 (3H, m)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-vinilsulfonamida

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.92 (3H, a), 3.14 (3H, a), 5.66 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.97 (1H, dd), 6.13 (1H, dd), 6.39 (1H, dd), 7.31-7.47 (2H, m), 7.7-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 12.2$ Hz)

15 N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil 3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonamida

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.03 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.94 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.27 (3H, s), 5.58 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.31-7.43 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.77-7.85 (2H, m)

N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil 1,3,5-trimetil-4-pirazolsulfonamida

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (3H, s), 2.84 (3H, a), 3.16 (3H, a), 3.2 (3H, a), 3.68 (3H, s), 5.63 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.76-7.82 (2H, m)

30 **Ejemplo 16:** Procedimiento general para la obtención pirazolo[1,5-a]pirimidinas de fórmula general (I) según reacción descrita en el Esquema 1

31 163 162

N-prop-2-inil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

5 0.1 g (0.33 mmoles) de 4-tiofen-2-carbonil-2H-piraz 1-3-ilamina y 0.063 g (0.33 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-prop-2-inil-metansulfonamida
disueltos en 10 ml de ácido acético glacial se mantienen a
reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el
disolvente se elimina por destilación a presión reducida y
10 sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato
sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con
10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se
lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato
15 de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad
conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da
un sólido de coloración amarillenta que pesa 111 mg (R=78%)
correspondiente a la N-prop-2-inil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metan-
20 sulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.54 (1H, s), 3.12 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.15 (1H, d, J= 4 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.65 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.84-7.87 (1H, m),
25 8.03-8.06 (1H, m), 8.08-8.10 (1H, m), 8.31 (1H, t, J= 2 Hz), 8.71 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 437 (MH⁺)
HPLC = 100%

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 16 se preparan los compuestos relacionados en los ejemplos siguientes:

Ejempl 17: N-propil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.42
(3H, t, J= 7.6 Hz), 1.54-1.63 (2H, m), 3.08-3.31 (2H, m),
3.75 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19-7.21
(1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.99-8.02
(1H, m), 8.09-8.11 (2H, m, J= 2 Hz), 8.71 (1H, s), 8.82 (1H,
d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 455 (MH⁺)

HPLC = 97.86%

Ejemplo 18: N-etil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.43
(3H, t, J= 7.6 Hz), 3.11 (2H, c, J= 7.6 Hz), 3.85 (2H, c,
J= 6.8 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19-7.21 (1H, m, J=
4.4 Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.99-8.02
(1H, m), 8.09-8.11 (2H, m), 8.71 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.4
Hz)

MS (ES) m/z = 441 (MH⁺)

HPLC = 97.73%

Ejemplo 19: N-prop-2-inil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (6H, d, J= 6.4 Hz), 2.42
(1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 4.56 (1H, s), 7.15 (1H, d, J= 4
Hz), 7.19-7.20 (1H, m), 7.65 (1H, t, J= 8 Hz), 7.69-7.71
(1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.09-8.11

35
164
183

(1H, m).8.24-8.25 (1H, m).8.7 (1H, s).8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 465 (MH+)

HPLC = 100%

5

Ejemplo 20: N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.12 (2H, c, J= 7.6 Hz), 3.45 (3H, s), 7.15 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19-7.23 (1H, m, J= 4.4 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.13-8.14 (1H, m).8.71 (1H, s).8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 427 (MH+)

HPLC = 84.2%

Ejemplo 21: N-butil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.36-1.44 (5H, m), 1.52-1.57 (2H, m), 3.1 (2H, c, J= 7.6 Hz), 3.78 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m).8.09-8.11 (2H, m).8.71 (1H, s).8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 469 (MH+)

HPLC = 99.06%

Ejemplo 22: 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.57-2.61 (2H, m), 3.43 (2H, t, J= 7.6 Hz), 3.87 (2H, t, J= 6.4 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4 Hz), 7.19 (1H, t), 7.46-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, t), 7.68-7.69 (1H, d, J= 4 Hz), 7.78-7.79 (1H, d), 7.9 (1H, s). 8.09 (1H, d, J= 3.2 Hz). 8.69 (1H, s). 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)
 MS (ES) m/z = 425 (MH+)
 HPLC = 97.1%

Ejemplo 23: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (6H, d, J= 6.8 Hz), 3.36-3.41 (1H, m), 3.47 (3H, s), 7.15 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.09-8.10 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m). 8.7 (1H, s). 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz)
 MS (ES) m/z = 441 (MH+)
 HPLC = 96.35%

Ejemplo 24: N-etil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.41 (6H, d, J= 6.4 Hz), 3.28-3.32 (1H, m), 3.87 (2H, c, J= 7.2 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.61-7.62 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.9-8.1 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m). 8.7 (1H, s). 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz).
 MS (ES) m/z = 455 (MH+)
 HPLC = 88.35%

Ejemplo 25: N-propil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida

3/165

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.41 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.57 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.3 (1H, m, J= 6.8 Hz), 3.77 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.99-8.11 (1H, m), 8.09-8.13 (2H, m), 8.7 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 469 (MH+)
HPLC = 97%

Ejemplo 26: N-butil -N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-propansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.9 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.36 (2H, q, J= 8 Hz), 1.41 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.51-1.55 (2H, m), 3.29 (1H, m, J= 6.4 Hz), 8.81 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.70-7.71 (1H, m), 7.99-8.01 (1H, m), 8.10-8.14 (2H, m), 8.7 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 483 (MH+)
HPLC = 100%

Ejemplo 27: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.53 (1, s), 3.1 (3H, s), 4.53 (2H, s), 7.19 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.65 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.85-7.88 (1H, m, J= 4.4 Hz), 8.0-8.29 (1H, m), 8.27-8.28 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 352 (MH+)
HPLC = 95.78%

Ejemplo 28: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.54-1.59 (2H, m), 3.01 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.74 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.2 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.96-7.99 (1H, m), 8.07-8.08 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 370 (MH+)
HPLC = 98%

Ejemplo 29: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.42 (3H, t, J= 7.6 Hz), 3.09 (2H, q, J= 7.6 Hz), 3.84 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.2 (1H, d, J= 4 Hz), 7.58-7.65 (2H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.07 (1H, t, J= 1.6 Hz), 8.42 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4.8 Hz)
MS (ES) m/z = 356 (MH+)
HPLC = 99%

Ejemplo 30: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-propan-2-sulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (6H, d, J= 7.2 Hz), 2.41-2.42 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.54 (2H, s), 7.2 (1H, d, J= 4 Hz), 7.63 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.21-8.22 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 380 (MH+)
HPLC = 97.46%

Ejemplo 31: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida

31/166

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.11 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.43 (3H, s), 7.19 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 8.11 (1H, a), 8.42 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4.4 Hz)
5 MS (ES) m/z = 342 (MH+)
HPLC = 91%

Ejemplo 32: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-etansulfonamida
10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.49 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.26 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.2 (1H, d, J= 4 Hz), 7.64 (1H, t, J= 8 Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 8.00-8.03 (1H, m), 8.25 (1H, t, J= 2 Hz), 8.42 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)
15 MS (ES) m/z = 366 (MH+)
HPLC = 98%

Ejemplo 33: 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidina
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.47-2.51 (2H, m), 3.61 (2H, t, J= 7.6 Hz), 3.87 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.6 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.66 (1H, t), 7.8-7.85 (2H, m), 8.88 (1H, s), 8.95 (1H, d, J= 4.4 Hz)
25 MS (ES) m/z = 340 (MH+)
HPLC = 91.47%

Ejemplo 34: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-2-propansulfonamida
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (6H, d, J= 6.8 Hz), 3.38 (1H, m), 3.45 (3H, s), 7.19 (1H, d, J= 4 Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.87-7.90 (1H, m), 8.125 (1H, t, J= 2 Hz), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4 Hz)

5 MS (ES) m/z = 356 (MH⁺)

HPLC = 91%

Ejemplo 35: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-2-propansulfonamida

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.95 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.41 (6H, d, J= 6.8 Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.2 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.62 (2H, m), 7.96-7.99 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4 Hz)

15 MS (ES) m/z = 370 (MH⁺)

HPLC = 98%

Ejemplo 36: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-2-propansulfonamida

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.32-1.36 (2H, m), 1.53-1.56 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.49-1.51 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.79 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.2 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.1 (1H, a), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4 Hz)

25

MS (ES) m/z = 398 (MH⁺)

HPLC = 95%

Ejemplo 37: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-2-propansulfonamida

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.4 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.53-1.56 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.76

3/167

(2H, t, J= 7.6 Hz), 7.2 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.96-7.98 (1H, m), 8.1 (1H, a), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4 Hz)

MS (ES) m/z = 384 (MH⁺)

5 HPLC = 98.05%

Ejemplo 38: N-[3-(3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-etansulfonamida

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.2 (3H, t, J= 7.6 Hz), 2.48 (1H, s), 3.25 (2H, c, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, s), 7.2 (1H, d, J= 4 Hz), 7.64 (1H, t, J= 8.4 Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.26-8.26 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.1 Hz)

15 MS (ES) m/z = 366 (MH⁺)

HPLC = 97.7%

Ejemplo 39: N-metil-N-(3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.92 (3H, s), 3.41 (3H, s), 7.17 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.90-7.94 (2H, m), 8.16-8.16 (1H, m), 8.24 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.73-8.75 (1H, m), 8.90 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.36 (1H, s)

25

MS (ES) m/z = 408 (MH⁺)

HPLC = 99%

Ejemplo 40: N-etil-N-(3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.97 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.18 (1H, d, J= 4 Hz),

7.48-7.51 (1H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 7.90-7.94 (1H, m),
7.98-8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 7.6 Hz),
8.75 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.9 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.36 (1H,
s)

5 MS (ES) m/z = 422 (MH+)

HPLC = 100%

Ejemplo 41: N-prop-2-inil-N-(3-[3-(piridin-2-carbonil)-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.52-2.53 (1H, m), 3.12 (3H, s),
4.53-4.54 (2H, m), 7.17 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.48-7.52 (1H,
m), 7.65 (2H, t, J= 8 Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 7.92 (1H, t,
J= 0.8 Hz), 8.03-8.06 (1H, m), 8.24 (1H, d, J= 8.4 Hz),
15 8.35 (1H, s), 8.75 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.9 (1H, d, J= 5.6
Hz), 9.37 (1H, s)

MS (ES) m/z = 432 (MH+)

HPLC = 96%

20

Ejemplo 42: N-metil-N-(3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (3H, t, J= 7.6 Hz), 3.12
(2H, q, J= 7.6 Hz), 3.44 (3H, s), 7.17 (1H, d, J= 4.4 Hz),
25 7.48-7.51 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.88-7.93 (2H, m),
8.16 (1H, t, J= 2 Hz), 8.24 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.74-8.75
(1H, m), 8.89 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.36 (1H, s)

MS (ES) m/z = 422 (MH+)

HPLC = 100%

30

Ejemplo 43: N-etil-N-(3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

36
168
BT

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.33 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.05 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.77 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.54-7.56 (2H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 7.92-7.93 (1H, m), 8.1 (1H, s), 8.13 (1H, d, J= 8 Hz), 8.66 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.28 (1H, s)
MS (ES) m/z = 436 (MH+)
HPLC = 95%

10 **Ejemplo 44:** N-prop-2-inil-N-(3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.47 (1H,), 3.26 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.63 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.8-7.82 (1H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.23 (1H, d, J= 8 Hz), 8.3 (1H, t, J= 2 Hz), 8.73-8.75 (1H, m), 8.89 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.36 (1H, s)
MS (ES) m/z = 446 (MH+)
HPLC = 98%

Ejemplo 45: N-metil-N-(3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.92 (3H, s), 3.41 (3H, s), 7.2 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.26-7.64 (2H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.127-8.129 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.81-8.83 (3H, m)
MS (ES) m/z = 408 (MH+)
HPLC = 95%

30 **Ejemplo 46:** N-etil-N-(3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.96 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.22 (1H, d, J= 4.4 Hz), (1H, m), 5.73 (2H, d, J= 5.6 Hz), 8.01 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.1 (1H, t, J= 2 Hz), 8.57 (1H, s), 8.82-8.84 (3H, m)

MS (ES) m/z = 422 (MH⁺)

HPLC = 89%

Ejemplo 47: N-metil-N-(3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.11 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.44 (3H, s), 7.2 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.62-7.63 (2H, m), 7.71-7.72 (2H, m), 7.92-7.94 (1H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.81-8.83 (3H, m)

MS (ES) m/z = 422 (MH⁺)

HPLC = 94%

Ejemplo 48: N-etil-N-(3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.318 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.04 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.77 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.18 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.61-7.94 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.71-8.73 (3H, m)

MS (ES) m/z = 436 (MH⁺)

HPLC = 89%

Ejemplo 49: N-prop-2-inil-N-(3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

3A 169 168

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.96 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.22 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.66 (1H, t, J= 8 Hz), 7.71-7.73 (2H, m), 8.01 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.1 (1H, t, J= 2 Hz), 8.57 (1H, s), 8.82-8.84 (3H, m)
 MS (ES) m/z = 422 (MH+)
 HPLC = 89%

Ejemplo 50: N-prop-2-inil-N-(3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.53 (1H, t, J= 2 Hz), 3.11 (3H, s), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.2 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.66 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.72-7.73 (2H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.31 (1H, t, J= 2 Hz), 8.56 (1H, s), 8.82-8.84 (3H, m)
 MS (ES) m/z = 432 (MH+)
 HPLC = 93%

Ejemplo 51: N-metil-N-(3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.15-7.20 (3H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.94-7.99 (3H, m), 8.12-8.13 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4.4 Hz)
 MS (ES) m/z = 425 (MH+)
 HPLC = 98%

Ejemplo 52: N-etil-N-(3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.97 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.16-7.20 (3H, m), 7.56-

7.60 (1H, m), 7.65 (1H, t, J= 8 Hz), 7.96-8.02 (3H, m), 8.1 (1H, t, J= 2 Hz), 8.55 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 439 (MH⁺)

HPLC = 98%

5

Ejemplo 53: N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.11 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.42 (3H, s), 7.13-7.17 (3H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.90-7.97 (3H, m, J= 8 Hz), 8.13 (1H, a), 8.53 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 4.4 Hz)

10

MS (ES) m/z = 439 (MH⁺)

HPLC = 94%

15

Ejemplo 54: N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.1 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.84 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.58 (2H, m), 7.94-8.01 (3H, m), 8.1 (1H, a), 8.54 (1H, s), 8.77 (1H, d, J= 4.4 Hz)

20

MS (ES) m/z = 453 (MH⁺)

HPLC = 99%

25

Ejemplo 55: N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.48 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.27 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.15-7.2 (3H, m), 7.64 (1H, t, J= 8 Hz), 7.81-

30

26 170 189

7.84 (1H, m), 7.96-8.04 (3H, m), 8.28 (1H, a), 8.56 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 463 (MH+)

HPLC = 96%

5

Ejemplo 56: N-prop-2-inil-N-(3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.54 (1H, t, J= 2 Hz), 3.1 (3H, s), 4.52 (2H, d, J= 2 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.64 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.83-7.86 (1H, m), 7.94-7.96 (2H, m), 8.02-8.04 (1H, m), 8.3 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.77 (1H, d, J= 4 Hz)

15

MS (ES) m/z = 449 (MH+)

HPLC = 96%

Ejemplo 57: N-metil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.9 (3H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 7.94-7.99 (3H, m), 8.13 (1H, a), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 3.6 Hz)

25

MS (ES) m/z = 437 (MH+)

HPLC = 99%

Ejemplo 58: N-etil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.97 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.9 (3H, s), 6.98-7.00 (2H, m), 7.14 (1H, d, J= 4 Hz), 7.59-7.60 (1H, m), 7.65

(1H, t, J= 8 Hz), 7.96-8.03 (3H, m), 8.1 (1H, t, J= 2 Hz), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4 Hz)

MS (ES) m/z = 451 (MH+)

HPLC = 98%

5

Ejemplo 59: N-metil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.13 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.45 (3H, s), 3.9 (3H, s), 6.98-7.00 (2H, m), 7.12 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.93-7.98 (3H, m), 8.14 (1H, t, J= 1.2 Hz), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4 Hz)

MS (ES) m/z = 451 (MH+)

15

HPLC = 97%

Ejemplo 60: N-etil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.12 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.86 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 6.98-7.00 (2H, m), 7.14 (1H, d, J= 4 Hz), 7.6-7.65 (2H, m), 7.96-8.02 (3H, m), 8.11 (1H, t, J= 1.6 Hz), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 4 Hz)

25

MS (ES) m/z = 465 (MH+)

HPLC = 98%

Ejemplo 61: N-prop-2-inil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.48 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.27 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.9 (3H, s), 4.55 (2H, d, J= 2.4 Hz), 6.98-7.00 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=

26/17/120

4.4 Hz), 7.64 (1H, t, J= 8.8 Hz), 7.80-7.83 (1H, m), 7.96-7.98 (2H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d, J= 3.6 Hz)

MS (ES) m/z = 475 (MH+)

5 HPLC = 97%

Ejemplo 62: N-prop-2-ynil-N-(3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.53 (1H, t, J= 2 Hz), 3.11 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.53 (2H, d, J= 2 Hz), 6.98 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.82-7.84 (1H, m), 7.95 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.31 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 4.4 Hz)

15 MS (ES) m/z = 461 (MH+)

HPLC = 100%

Ejemplo 63: N-metil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.5 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.46 (3H, s), 7.18 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.34 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.65-7.67 (2H, m), 7.89 (2H, d, J= 8 Hz), 7.98-8.00 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.83 (1H, d, J= 4.4 Hz)

25 MS (ES) m/z = 421 (MH+)

HPLC = 99%

Ejemplo 64: N-etil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.45 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.15 (1H,

d, J= 4.4 Hz), 7.29-7.3 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.83-7.85 (2H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.1 (1H, t, J= 2 Hz), 8.53 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.8 Hz)

MS (ES) m/z = 435 (MH+)

5 HPLC = 96%

Ejemplo 65: N-metil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.46 (3H, s), 3.12 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.44 (3H, s), 7.13 (1H, d, J= 4 Hz), 7.31 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.85-7.87 (2H, m), 7.92-7.93 (1H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4 Hz)

15 MS (ES) m/z = 435 (MH+)

HPLC = 98%

Ejemplo 66: N-etil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.42 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.46 (3H, s), 3.11 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.85 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.15 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.31 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 8 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.11 (1H, t, J= 1.6 Hz), 8.54 (1H, s), 8.8 (1H, d, J= 4.4 Hz)

25

MS (ES) m/z = 449 (MH+)

HPLC = 100%

30 **Ejemplo 67:** N-prop-2-inil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

~~40.172~~

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.46 (3H, s), 2.48 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.27 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4 Hz), 7.31 (2H, d, J= 8 Hz), 7.63 (1H, t, J= 8 Hz), 7.81-7.86 (3H, m), 8.03 (1H, d, J= 8 Hz), 8.28 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.8 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 459 (MH+)
HPLC = 98%

10 **Ejemplo 68:** N-prop-2-inil-N-(3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.46 (3H, s), 2.53 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.11 (3H, s), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4 Hz), 7.3 (2H, d, J= 8 Hz), 7.64 (1H, t, J= 8 Hz), 7.83-7.86 (3H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.31 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.8 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 445 (MH+)
HPLC = 98%

20

Ejemplo 69: N-metil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.15 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.49-7.52 (2H, m), 7.58-7.63 (3H, m), 7.92-7.94 (3H, m), 8.13 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 407 (MH+)
HPLC = 96%

30

Ejemplo 70: N-etil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.97 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.17 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.49-7.52 (2H, m), 7.56-7.67 (3H, m), 7.91-7.94 (2H, m), 7.80-8.02 (1H, m), 8.11 (1H, t, J= 2 Hz), 8.53 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)
 MS (ES) m/z = 421 (MH+)
 HPLC = 98%

10 **Ejemplo 71:** N-metil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.11 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.43 (3H, s), 7.15 (1H, a), 7.47-7.61 (5H, m), 7.91 (3H, d, J= 7.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.79 (1H, a)
 MS (ES) m/z = 421 (MH+)
 HPLC = 98%

20 **Ejemplo 72:** N-etil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.42 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.56 (3H, s), 3.11 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.85 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.17 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.01 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.11 (1H, t, J= 1.6 Hz), 8.54 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.8 Hz)
 MS (ES) m/z = 435 (MH+)
 HPLC = 100%

Ejemplo 73: N-prop-2-inil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il]-fenil)-etansulfonamida

173 172

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.48 (1H, t, J= 2.8 Hz), 3.27 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J= 2.8 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.49-7.52 (2H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.82 (1H, d, J= 8 Hz), 7.93 (2H, d, J= 6.8 Hz), 8.04 (1H, d, J= 8 Hz), 8.29 (1H, a), 8.54 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 445 (MH+)
HPLC = 97%

10

Ejemplo 74: N-prop-2-inil-N-(3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.53 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.12 (3H, s), 4.54 (2H, d, J= 2.4 Hz), 7.16 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 7.65 (1H, t, J= 8 Hz), 7.84-7.86 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.04 (1H, d, J= 8 Hz), 8.32 (1H, t, J= 2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.4 Hz)
MS (ES) m/z = 431 (MH+)
HPLC = 97%

20

Ejemplo 75: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-feniletene-sulfonamida

25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (3H, s), 6.78 (1H, d, J= 15.5 Hz), 7.13 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.48-7.52 (6H, m), 7.6-7.63 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.92-7.96 (1H, m), 8.06 (1H, dd), 8.13 (1H, m), 8.53 (1H, m), 8.8 (1H, d, J= 4.6 Hz)
MS (ES) m/z = 501 (MH+)
HPLC = 96.98%

30

Ejemplo 76: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2,2,2-trifluoroetan-
sulfonamida

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.48 (3H, s), 3.87 (2H, c, $J=$
9.1 Hz), 7.16 (1H, d, $J= 4.6$ Hz), 7.21 (1H, dd), 7.65-7.67
(1H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.98-8.02 (1H, m),
8.09 (1H, dd), 8.2 (1H, m). 8.7 (1H, s). 8.84 (1H, d, $J= 4.6$
Hz)

10 MS (ES) $m/z = 481$ (MH+)

HPLC = 99.05%

Ejemplo 77: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-clorobencenosulfonamida

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.47 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=$
4.6 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.46-7.57
(4H, m), 7.7-7.72 (1H, m), 7.92-8 (3H, m), 8.09-8.11 (1H,
m), 8.67 (1H, s), 8.8 (1H, d, $J= 4.6$ Hz)

20 MS (ES) $m/z = 510$ (MH+)

HPLC = 99.81%

Ejemplo 78: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-3-clorobencenosulfonamida

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.27 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=$
4.6 Hz), 7.19-7.61 (7H, m), 7.7-7.72 (1H, m), 7.85 (1H, m),
7.97-8.01 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.68 (1H, s), 8.81
(1H, d, $J= 4.6$ Hz)

30 MS (ES) $m/z = 510$ (MH+)

HPLC = 97.44%

~~12~~ 128
174

Ejemplo 79: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-4-clorobencenosulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.25 (3H, s), 7.1 (1H, d, J= 4.6
Hz), 7.2-7.24 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.46-7.6 (5H, m),
7.72 (1H, dd), 7.85-7.87 (1H, m), 7.95-8 (1H, m), 8.09-8.11
(1H, m), 8.69 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 510 (MH⁺)

HPLC = 99.69%

Ejemplo 80: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazol
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2,4-diclorobencenosulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.46 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=
4.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.46-7.59 (3H, m),
7.71 (1H, dd), 7.87-7.98 (3H, m), 8.09 (1H, dd), 8.67 (1H,
s), 8.81 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 543 (MH⁺)

HPLC = 98.04%

Ejemplo 81: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-3,4-diclorobencenosulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.27 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=
4.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.37-7.47 (2H, m), 7.56-7.62 (2H,
m), 7.7-7.72 (2H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m),
8.09 (1H, dd), 8.67 (1H, s). 8.81 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 543 (MH⁺)

HPLC = 98.03%

Ejemplo 82: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-cianobencenosulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.41 (3H, s), 7.15 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.2 (1H, dd), 7.34-7.39 (1H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 7.91-8.01 (3H, m), 8.1 (1H, dd), 8.63 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.6 Hz)

5 MS (ES) m/z = 500 (MH⁺)

HPLC = 99.32%

Ejemplo 83: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-3-cianobencenosulfonamida

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.28 (3H, s), 7.13 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.19-7.22 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.56-7.72 (3H, m), 7.83-7.97 (5H, m), 8.09 (1H, d, J= 3.6 Hz), 8.66 (1H, s), 8.81 (1H, d, J= 4.6 Hz)

15 MS (ES) m/z = 500 (MH⁺)

HPLC = 96.69%

Ejemplo 84: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-4-cianobencenosulfonamida

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.28 (3H, s), 7.12 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.2-7.32 (3H, m), 7.58 (1H, t, J= 8 Hz), 7.71-7.83 (4H, m), 7.91 (1H, a), 7.99 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.09 (1H, d, J= 3.3 Hz), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, d, J= 3.9 Hz)

25 MS (ES) m/z = 500 (MH⁺)

HPLC = 97.9%

Ejemplo 85: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-3-nitrobencenosulfonamida

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.3 (3H, s), 7.12 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.22 (1H, dd), 7.38-7.43 (1H, m), 7.6 (1H, t, J= 7.9

44 175 174

Hz), 7.7-7.77 (2H, m), 7.86-7.97 (3H, m), 8.09 (1H, dd),
8.4-8.5 (2H, m), 8.6 (1H, s), 8.8 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 520 (MH+)

HPLC = 99.14%

5

Ejemplo 86: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-4-nitrobencenosulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.3 (3H, s), 7.13 (1H, d, J= 4.6
10 Hz), 7.23 (1H, dd, J= 4.8 - 0.9 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.6
(1H, t, J= 7.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J= 4.8 - 3.6 Hz), 7.82
(2H, d, J= 9.1 Hz), 7.9 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.07
(1H, dd), 8.36 (2H, d, J= 9.1 Hz), 8.66 (1H, s), 8.83 (1H, d,
J= 4.6 Hz)

15 MS (ES) m/z = 520 (MH+)

HPLC = 96.18%

Ejemplo 87: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-tiofensulfonamida

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (3H, s), 7.13-7.18 (2H, d),
7.23-7.31 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.58-7.68 (2H, m),
7.74-7.77 (1H, m), 7.93 (1H, d, J= 1.5 Hz), 8.06 (1H, dd,
J= 7.9 - 1.2 Hz), 8.14 (1H, m), 8.72 (1H, s), 8.85 (1H, d,
25 J= 4.3 Hz)

MS (ES) m/z = 481 (MH+)

HPLC = 98.82%

Ejemplo 88: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
30 [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-5-metil-4-isoxazolil-
sulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.3 (3H, s), 3.29 (3H, s), 7.11 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J= 5.2 - 3.9 Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J= 5.2 - 1.2 Hz), 7.91-7.94 (2H, m), 8.07 (1H, dd), 8.32 (1H, d, J= 0.6 Hz). 8.7 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.2 Hz)

MS (ES) m/z = 480 (MH⁺)

HPLC = 96.78%

Ejemplo 89: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2-trifluorometil-5-metil-3-furilsulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (3H, s), 3.3 (3H, s), 7.11 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.2-7.24 (1H, m), 7.52-7.66 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J= 4.9 - 1.2 Hz), 7.91-7.95 (2H, m), 8.07 (1H, dd), 8.67 (1H, s), 8.82 (1H, d, J= 4.2 Hz)

MS (ES) m/z = 547 (MH⁺)

HPLC = 98.88%

Ejemplo 90: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-6-(morfolin-4-il)-3-piridilsulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.24 (3H, s), 3.62-3.67 (4H, m), 3.78-3.82 (4H, m), 6.55 (1H, d, J= 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J= 4.9 - 3.6 Hz), 7.36-7.4 (1H, m), 7.53-7.6 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J= 4.9 - 1.2 Hz), 7.93-8.01 (2H, m). 8.1-8.12 (1H, m). 8.39 (1H, d, J= 2.4 Hz). 8.69 (1H, s). 8.81 (1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 561 (MH⁺)

HPLC = 98.7%

~~176~~ 176

Ejempl 91: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-2,4-dimetil-5-tiazolil-
sulfonamida

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.22 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.35
(3H, s), 7.11 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.2 (1H, dd), 7.43-7.47
(1H, m), 7.59 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.93-7.94 (1H, m),
7.97-8.02 (1H, m), 8.09 (1H, dd, $J = 3.7 - 1.1$ Hz), 8.68 (1H,
s), 8.81 (1H, d, $J = 4.6$ Hz)

10 MS (ES) $m/z = 510$ (MH+)

HPLC = 99.18%

Ejemplo 92: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-ciclopropilsulfonamida

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.95-1.06 (2H, m), 1.09-1.18
(2H, m), 2.4-2.51 (1H, m), 3.44 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J =$
4.6 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.58-7.73 (3H, m), 7.96 (1H,
m), 8.11 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.71 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J =$
20 4.2 Hz)

MS (ES) $m/z = 439$ (MH+)

HPLC = 96.7%

Ejemplo 93: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-bencilsulfonamida

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.21 (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.1
(1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.2-7.24 (1H, m), 7.33-7.47 (6H, m),
7.54-7.6 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.87-7.92 (2H,
30 m), 8.12 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.74 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J =$
4.6 Hz)

MS (ES) $m/z = 489$ (MH+)

HPLC = 97.95%

Ejemplo 94: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-vinilsulfonamida

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.32 (3H, s), 6.08 (1H, d, J =
9.7 Hz), 6.26 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 16.4 -
9.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.2 (1H, dd, J = 4.8 - 3.9
Hz), 7.53-7.64 (2H, m), 7.7 (1H, dd, J = 4.8 - 1.2 Hz),
7.94-7.98 (1H, m), 8.06-8.11 (2H, m)
10 MS (ES) m/z = 425 (MH+)
HPLC = 97.53%

• **Ejemplo 95:** N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-3,5-dimetil-4-isoxazolil-
15 sulfonamida

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.31
(3H, s), 7.1 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.52-
7.66 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.93-7.96 (2H, m),
20 8.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.69 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 4.2
Hz)
MS (ES) m/z = 494 (MH+)
HPLC = 99.17%

25 **Ejemplo 96:** N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-1,3,5-trimetil-4-pirazolil-
sulfonamida

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.09 (3H, s), 2.1 (3H, s), 3.24
30 (3H, s), 3.7 (3H, s), 7.1 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.2 (1H, dd,
 J = 4.8 - 3.6 Hz), 7.45-7.59 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.9-
7.98 (2H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.8 (1H, d,
 J = 4.2 Hz)

X) 177 126

MS (ES) m/z = 507 (MH⁺)

HPLC = 94.68%

5 **Ejemplo 97:** N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-propansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.92-
1.97 (2H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.43 (3H, s), 7.16 (1H, d,
J= 4.2 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.62-7.64 (2H, m), 7.72 (1H,
10 m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.11-8.14 (2H, m). 8.71 (1H, s). 8.83
(1H, d, J= 4.6 Hz)

MS (ES) m/z = 441 (MH⁺)

HPLC = 97.75%

15 **Ejemplo 98:** N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-butansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.44
(2H, m), 1.77-1.89 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.43 (3H,
20 s), 7.16 (1H, d, J= 4.6 Hz), 7.2 (1H, dd, J= 5.2 - 3.9 Hz),
7.61-7.64 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J= 5.2 - 1.2 Hz), 7.91-
7.96 (1H, m). 8.1 (1H, dd, J= 3.9 - 1.2 Hz). 8.14 (1H, m). 8.7
(1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.3 Hz)

MS (ES) m/z = 455 (MH⁺)

25 HPLC = 98.54%

Ejemplo 99: N-metil-N-(3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo
[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil)-ciclopentilmetansulfonamida

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.34 (2H, m), 1.56-1.66
(4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 3.08 (2H, d,
J= 7 Hz), 3.42 (3H, s), 7.16 (1H, d, J= 4.2 Hz), 7.2 (1H,
dd, J= 4.9 - 3.9 Hz), 7.61-7.63 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=

4.9 - 1.2 Hz). 7.91-7.96 (1H, m). 8.09-8.14 (2H, m). 8.7 (1H, s). 8.82 (1H, d, J= 4.2 Hz)

MS (ES) m/z = 481 (MH⁺)

HPLC = 96.43%

5

Ejemplo 100: N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.71 (3H, s), 3.12 (3H, s), 7.08 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.1 (1H, a), 7.43-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.80-7.83 (1H, m), 7.95 (1H, t, J= 2 Hz), 8.69 (1H, s), 8.8 (1H, d, J= 4.4 Hz)

MS (ES) m/z = 371 (MH⁺)

HPLC = 94%

15

Ejemplo 101: N-etil-N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metansulfonamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.69 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.81 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.1 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.56-7.58 (1H, m), 7.64 (1H, t, J= 8 Hz), 8.04 (1H, d, J= 8 Hz), 8.09 (1H, t, J= 2 Hz), 8.69 (1H, s), 8.817 (1H, d, J= 4.8 Hz)

MS (ES) m/z = 399 (MH⁺)

HPLC = 94%

25

Ejemplo 102: Comprimidos de 5 mg

Compuesto del Ejemplo 2	5.0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
Croscarmelosa sódica	12.0 mg
Talco	4.0 mg

~~16~~ 178 ~~17~~

Estearato de magnesio	1.5	mg
Polisorbato 80	1.0	mg
Lactosa	75.0	mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3.0	mg
Polietilenglicol 4000	0.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	125.0	mg

Ejemplo 103: Cápsulas de 10 mg

Compuesto del Ejemplo 2	10.0	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Crospovidona	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Laurilsulfato sódico	1.5	mg
Lactosa	77.0	mg
Gelatina	28.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Indigotina E132	0.02	mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0	mg

5 Ejemplo 104: Gotas orales

Compuesto del Ejemplo 2	0.5	g
Propilenglicol	10.0	g
Glicerina	5.0	g
Sacarina sódica	0.1	g
Polisorbato 80	1.0	g
Esencia de limón	0.2	g

Etan 1	25.0	mL
Agua purificada c.s.h.	100.0	mL

5

Ejemplo 105: Comprimidos de 2.5 mg

Compuesto del Ejemplo 16	2.5	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Croscaramelosa sódica	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Polisorbato 80	1.0	mg
Lactosa	75.0	mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3.0	mg
Polietilenglicol 4000	0.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	125.0	mg

10

Ejemplo 106: Cápsulas de 5 mg

Compuesto del Ejemplo 16	5.0	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Crospovidona	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Laurilsulfato sódico	1.5	mg
Lactosa	77.0	mg
Gelatina	28.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg

~~179~~ 179 18

Indig tina E132	0.02 mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0 mg

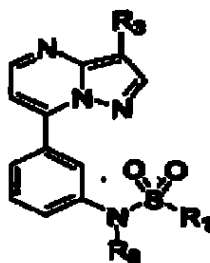
Ejemplo 107: Gotas orales

Compuesto del Ejemplo 16	0.25 g
Propilenglicol	10.0 g
Glicerina	5.0 g
Sacarina sódica	0.1 g
Polisorbato 80	1.0 g
Esencia de limón	0.2 g
Etanol	25.0 mL
Agua purificada c.s.h.	100.0 mL

180 ~~179~~

REIVINDICACIONES

- 1) Un compuesto de fórmula (I):



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

donde

R_1 se selecciona entre alquil (C_1-C_8), alquenil (C_2-C_8), ω,ω,ω -trifluoroalquil (C_1-C_8), cicloalquil (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)alquil (C_1-C_8), -o-alquil (C_1-C_8), -NH-alquil (C_1-C_8), -N (dialquil (C_1-C_8)), alquil (C_1-C_8)-O-alquil (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-NH-alquil (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-N(dialquil (C_1-C_8)), fenil, fenil monosustituido, fenil disustituido, fenilaquil (C_1-C_8), fenilalquenil (C_2-C_8), furil, furil sustituido, isoxazolil, isoxazolil sustituido, pirazolil, pirazolil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquil (C_1-C_8), alquenil (C_2-C_8), alquinil (C_2-C_8) y cicloalquil (C_3-C_8);

o bien

R_1 y R_2 forman un ciclo que tiene la estructura:



donde n es un entero 1, 2 o 3;

~~14~~ 181 180

R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), -O-alquil (C₁-C₆), halo-alquil (C₁-C₆), -CN, -SO₂-R₄, -NH-R₄, -NR₄R₅, -COR₆, -CO-NHR₆, COOR₆, -C(NR₇)R₆, fenil, fenil sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquil(C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₆), aril y heteroaril;

R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquil(C₁-C₆), alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), fenil, fenil sustituido, furil, furil sustituido, tienil, tienil sustituido, tiazolil, tiazolil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R₇ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), -OH, -O-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-O-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-NH-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-N(dialquil(C₁-C₆)), fenil, fenil monosustituido, furil, tienil, tiazolil y piridil; y

R₈ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), aril y heteroaril sustituido o no sustituido;

con la condición de que simultáneamente:

R₁ no puede ser p-tolil y R₂ metil y R₃ benzolil; y

R₁ no puede ser p-tolil y R₂ etil y R₃ furil-2-carbonil.

2) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₁ y R₂ son independientemente como se definen en la fórmula (I) y R₃ es un grupo clano.

3) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde R₁ se selecciona del grupo que consiste de metil, etil, n-propil, i-propil n-butil, fenil y 4-metoxifenil; y R₂ se selecciona a partir del grupo que consiste de metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil.

4) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde R₁ y R₂ forman conjuntamente un grupo 1,3-propileno.

182

5) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 y R_2 son independientemente como se definen en la fórmula (I) y R_3 en un grupo tiofen-2-carbonil.

6) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, 2-feniletetil, 2,2,2-trifluoroetil, fenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,4-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 2-tienil, 5-metil-4-isoxazolil, 5-metil-2-trifluorometil-3-furil, 4-(4-morfolinil)-3-piridil, 2,4-dimetil-5-tiazolil, ciclopropil, bencil, vinil, 3,5-dimetil-4-isoxazolil, 1,3,5-trimetil-4-pirazolil y ciclopentilmetil; y R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil.

7) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 donde R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo 1,3-propileno.

8) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 y R_2 son independientemente como se definen en la fórmula (I) y R_3 es un grupo benzoi.

9) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 donde R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de metil y etil; y R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de metil, etil y 2-propinil.

10) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 y R_2 son independientemente como se definen en la fórmula (I) y R_3 es un grupo 4-fluorobenzoi.

11) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de metil y etil; y R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de metil, etil y 2-propinil.

~~182~~
183

12) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 y R_2 son independientemente como se definen en la fórmula (I) y R_3 es un grupo 4-metilbenzoil.

13) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 donde R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de metil y etil; y R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de metil, etil y 2-propinil.

14) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 y R_2 son grupos independientes y tiene los significados definidos en la fórmula (I) y R_3 es un grupo 4-metoxibenzoil.

15) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de metil y etil; y R_2 se selecciona del grupo que consiste de metil, etil y 2-propinil.

16) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 y R_2 son independientemente como se definen en la fórmula (I) y R_3 es un grupo 5-metil-1,2,4,-oxadiazol-3-il.

17) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 donde R_1 es metil y R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y etil.

18) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 y R_2 son independientemente como se definen en la fórmula (I) y R_3 es un grupo piridil-2-carbonil.

19) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 donde R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de metil y etil; y R_2 se selecciona del grupo que consiste de metil, etil y 2-propinil.

183
184

20) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 y R_2 son independientemente como se definen en la fórmula (I) y R_3 es un grupo piridil-4-carbonil.

21) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 donde R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste de metil y etil; y R_2 se selecciona del grupo que consiste de metil, etil y 2-propinil.

22) Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 3, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consistente en:

N-[3-(3-ciano-pirazolo) [1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-metanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-metanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-bencenosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-metanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-etanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-etanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-propano-2-sulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-etanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-2-propanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-2-propanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-butil-2-propanosulfonamida;

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-propil-2-propanosulfonamida; y

N-[3-(3-ciano-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-prop-2-inil-etanosulfonamida.

185

23) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde dicho compuesto es 7-(3-(2-isotiazolidinil-1, 1-dioxido)-fenil)-3-ciano-pirazolo[1, 5-a] pirimidina.

24) Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6 donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consiste en:

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencenosulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;

N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propanosulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida;

N-butil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propanosulfonamida;

N-propil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propanosulfonamida;

~~186~~ ~~185~~

N-butil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-propanosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-feniletenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-clorobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3-clorobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-4-clorobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2,4-diclorobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3,4-diclorobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-cianobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3-cianobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-4-cianobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3-nitrobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-4-nitrobencenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-tiofenosulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-5-metil-4-isoxazolil-sulfonamida;
N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2-trifluorometil-5-metil-3-furil-sulfonamida;

186
187

N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-6-(morfolin-4-il)-3-piridil-sulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-2,4-dimetil-5-tiazolil-sulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-ciclopropilsulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-bencilsulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-vinilsulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolil-sulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-1,3,5-trimetil-4-pirazolil-sulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-propanosulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-butanosulfonamida ; y
 N-metil-N-{3-[3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-ciclopentilmetanosulfonamida.

25) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicho compuesto es 7-(3-(2-isotiazolidinil-1, 1-dioxido)-fenil)-3-(tiofen-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a] pirimidina.

26) Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 9 donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste de:

N-metil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-etil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;
 N-metil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida;
 N-etil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida;

170
188

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida; y

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(benzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
metanosulfonamida.

27. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 y 11
donde dicho compuesto se selecciona entre:

N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
metanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
metanosulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-
fenil}-etanosulfonamida; y

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(fluorobenceno-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-
fenil}-metanosulfonamida.

28. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13
donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste de:

N-metil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
metanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
metanosulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida; y

24/189/188

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metilbenzoi)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida.

29. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 14 y 15 donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

N-metil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;

N-metil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-etanosulfonamida; y

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida.

30. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 16 y 17 donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste de:

N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida; y

N-etil-N-{3-[3-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida.

31. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 18 y 19 donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste de:

N-metil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-metanosulfonamida;

58
190
199

N-metil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida; y

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-2-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida.

32. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 20 y 21
donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste de:

N-metil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
metanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
metanosulfonamida;

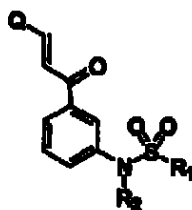
N-metil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida;

N-etil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida;

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
etanosulfonamida; y

N-prop-2-inil-N-{3-[3-(piridin-4-carbonil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-fenil}-
metanosulfonamida.

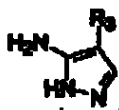
33. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,
caracterizado por la reacción del intermedio (II):



(II)

191

donde R_1 y R_2 tienen igual significado que en (I) y Q es un grupo saliente adecuado seleccionado del grupo que consiste de N(dialquil(C₁-C₆)), alquiltio (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆), con el intermedio (III):



(III)

donde R_3 es como se define en (I) y opcionalmente, tratamiento de los compuestos de la reivindicación 1 en forma de base libre con un ácido para formar la sal correspondiente.

34) Un proceso según la reivindicación 33 caracterizado porque se utiliza el intermedio de la fórmula (II) donde Q se selecciona a partir del grupo que consiste de dimetilamino, metilito y metoxi.

35) Un método para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA_A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

36) Un método para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor $\alpha 1$ -GABA_A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

37) Un método para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor $\alpha 2$ -GABA_A en un

192

mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

38) Un método para el tratamiento o prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

39) Un método para el tratamiento o prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

40) Un método para el tratamiento o prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

41) Un método para el tratamiento o prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

42) Un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

43) Un método para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

44) Un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

61 143 192

45) Un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

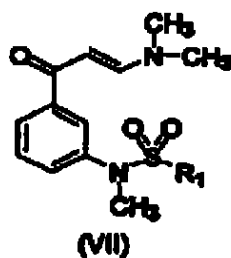
46) Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con un portador terapéuticamente inerte.

47) El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor GABA_A.

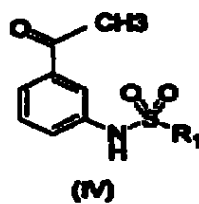
48) El uso de la reivindicación 47 donde las enfermedades están asociadas con la modulación del receptor $\alpha 1$ -GABA_A o $\alpha 2$ -GABA_A.

49) El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, alteraciones del sueño, insomnio, para la inducción de sedación-hipnosis, anestesia o relajamiento muscular o para modular el tiempo necesario para incluir el sueño y su duración.

50) Un proceso para preparar el intermedio de la fórmula (VII):

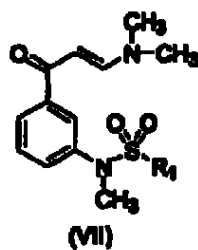


donde R₁ es como se describe en (I), caracterizado por la reacción del intermedio de la fórmula (IV):

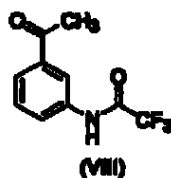
67
194
193

donde R_1 es tal como se describe arriba, con N,N-dimetilformamida dimetil acetal.

51) Un proceso para preparar el intermedio de la fórmula (VII):



donde R_1 es tal como se describe en (I), caracterizado por la reacción de N-(3-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (VIII):



y N,N-dimetilformamida dimetil acetal, seguido por la formación de sulfonamida mediante la reacción con el correspondiente cloruro de ácido sulfónico.

28036

Colombia
Apostilla

227 194
N: 100.080

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE
CESION**

67 195

Los suscritos:

(1) Luis Anglada, (2) Albert Palomer, (3) Marta Princep, y (4) Antonio Guglietta

en calidad de: inventores

de: Solicitud de patente en Colombia No. 06 002.635

con domicilio en:

(1) Bruc 111, 08009 Barcelona, España; (2) Almeria 23, 08014 Barcelona, España; (3) Ventura Plaja 30-32, 08028 Barcelona, España; y (4) Mònistròl, 12, E-08970 Sant Joan Despí, España; respectivamente,

declaran por el presente documento que ceden todos los derechos de propiedad que le correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia: No. 06 002.635

Solicitud de patente en Colombia No. 06 002.635

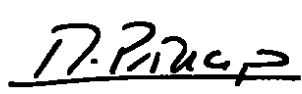
Titulada: N-[3-(3-sustituidas-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-sulfonamidas, y composiciones y métodos relacionados
a FERRER INTERNACIONAL,S.A.

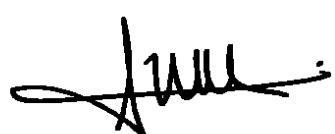
domiciliada en Gran Vía Carlos III 94, 08028 Barcelona, España

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los 28 días del mes de Noviembre de 2005


Luis Anglada


Marta Princep


Albert Palomer


Antonio Guglietta

Firmas del Cedente


pp. Jorge Ramentol, Director General
Firma del Cesionario

ASIENTO NUMERO: 2932 DE MI LIBRO INDICADOR IV. ---

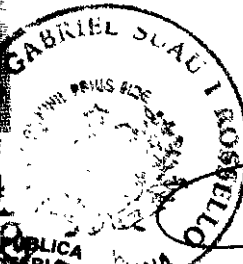
YO, GABRIEL SUAU ROSSELLO, Notario del Ilustre Colegio de Cataluña, con residencia en Barcelona, -

DOY FE: que por ser de mí conocidas considero legítimas las firmas y rúbricas que anteceden de DON LUIS ANGLADA BURNIOL, DNI. número 38760264-C, DOÑA MARTA PRINCEP MOTA, DNI. número 35091628-E, DON ALBERT PALOMER BENET, DNI. número 40299214-V, DON ANTONIO GUGLIETTA, DNI. número X 3318732-Q, DON JORGE RAMENTOL MASSANA, con DNI. número 37648007-C, estampadas en este documento.-----

Barcelona a doce de diciembre de dos mil cinco.

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

NIHIL PRIUS PROE
A18543564



REPÚBLICA
NOTARIA BARCELONA

[Handwritten signature of Gabriel Suau Rosello]



607945468

64 196

10/2005



Apostille (o legalización única)

(Convention de La Haye du 5 octobre, 1961-Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País ESPAÑA-----

El presente documento público-----

2. Ha sido firmado por D. Gabriel Suau Rosselló-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firmas de--

D. Luis Anglada Burniol, D^a. Marta Princep Mota, D. Albert----

Palomer Benet, D. Antonio Guglietta y D. Jorge Ramentol Massa-

na, puestas al pie de un documento de traspaso de solicitud de

patente, Cesión, libro indicador n^o. 2932, de fecha 12 de di--

ciembre de 2005.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.-----

CERTIFICADO

5. En BARCELONA----- 6. El 19 de Diciembre de 2005.-

7. Por DON FRANCISCO ARMAS OMEDES, Censor Primero.-----

8. Con el número: -65528-----

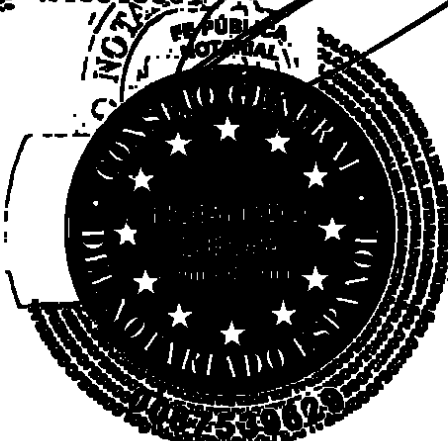
9. Sello/timbre :

10. Firma:



REEL PRIMO PRIO

A45548664



Francisco Armas Omedes
Censor Primero

