

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-2640

54. TITULO

3-NITRO-PIRAZOLO (1,5-a) PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07 487/04, A61K3/519, A61P2

(07D487/04, 239 00, 231:00)

71. SOLICITANTE

FERRER INTERNACIONAL S.A.

DOMICILIO

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

CARLOS H. PALACIO EASTMAN

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 100.032



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación: 06082640 00000000 Folios: 100
Fecha (Año): 2006-01-13 15:44:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 24-02-2006

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: FERRER INTERNACIONAL S.A.

Dirección: Gran Vía Carlos III, 94, E-08028, Barcelona, España

Nacionalidad o Domicilio: España

Lugar de Constitución: España

Teléfono: Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NTT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS HUMBERTO PALACIO / EASTMAN

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NTT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 79.311.882 TP 62154

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Luis Anglada, Albert Palomer, Marta Princep, Antonio Guglietta

Dirección: Bruch, 111, E-08009 Barcelona, ES; Almería 23, E-08014 Barcelona, ES; Ventura Playa 30-32, E-08028 Barcelona, ES; Monistrol, 12, E-08970 Sant Joan Despl, España (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: España (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008207 / Fecha 22-07-2004 /

Publicación Internacional No. WO 2005/014596 A1 / Fecha 17-02-2005 /

Título (54): 3-NITRO-PIRAZOLO [1,5-a] PRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS

7 Clasificación Internacional (51) C07D487/04, A61K31/519, A61P25/22// (07D487/04, 234:00, 231:00)

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

ES /

ES

(32) Fecha

24-07-2003 /

12-07-2004

(31) Número de Solicitud

200301747 /

200401896

9 Comprobante de pago No. 005.957.815.06.53

Fecha 10-01-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

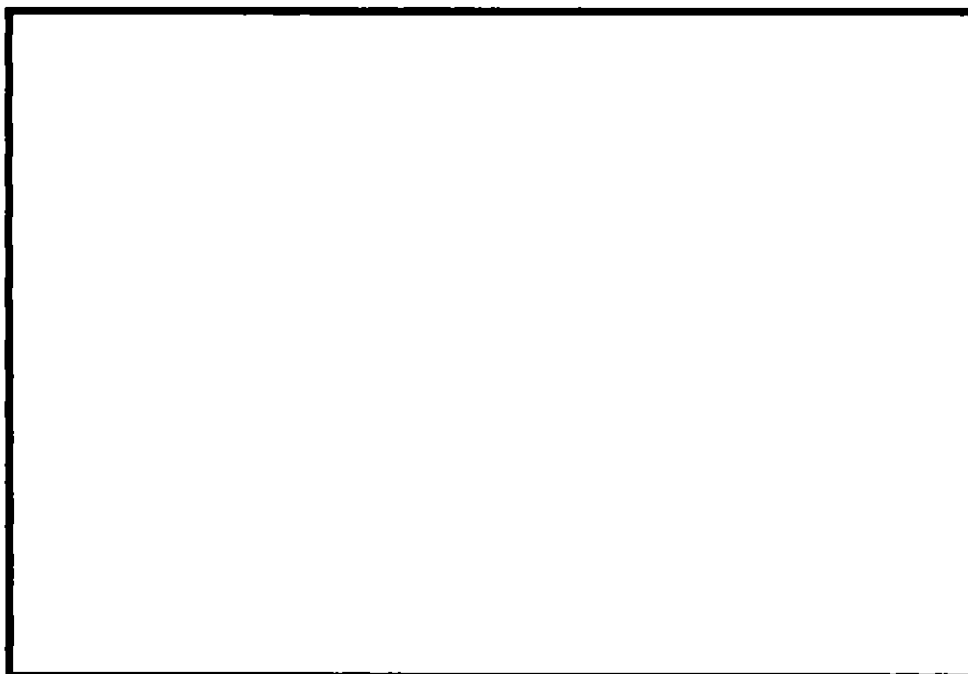
10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: - Tarjeta de Propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: CARLOS H. PALACIO EASTMAN

FIRMA:

60/9311188263B6002-100-62154TELCSH

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

3
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 96082648 00000000 Folios: 100
Fecha (ARD): 2005-01-13 15:44:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 95,781
FECHA : DICIEMBRE 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30710812	16/12/2005	32,630,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

4

CIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 53
CHA : ENERO 2 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicaion : 06002640 03000000 Folios: 100
Fecha (AMB): 2006-01-13 15:44:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N ****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
IBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32947951	20/06/0102	1,125,000.00

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

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTR	20,000.00
	TOTAL :	\$ 20,000.00 ✓

N: VEINTE MIL PESOS

SPONSABLE : _____

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RETIRO FOLWS PARA
TARJETERO

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
35, rue de la Harpe, 1201 Genève, Suisse
P.O. Box 68, 1211 Genève, Suisse
Tel. (022) 733 1900, Fax (022) 733 1901
E-mail: pct@wipo.ch, Internet: www.wipo.int/pct

(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/014596 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 25/22 // (C07D 487/04, 239:00,
231:00)

(74) Agent: REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER
(GBR): Sternwartstr. 4, 81679 München (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/008207

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

(22) International Filing Date: 22 July 2004 (22.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
200301747 24 July 2003 (24.07.2003) ES
200401696 12 July 2004 (12.07.2004) ES

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

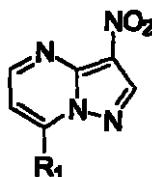
(71) Applicant (for all designated States except US): FERRER
INTERNACIONAL, S.A. [ES/ES]: Gran Via Carlos III,
94, E-08028 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ANGLADA,
Luis [ES/ES]; Bruch, 111, E-08009 Barcelona (ES).
PALOMER, Albert [ES/ES]; Almeria 23, E-08014
Barcelona (ES). PRINCEP, Maria [ES/ES]; Ventura Plaça
30-32, E-08028 Barcelona (ES). GUGLIETTA, Antonio
[ES/ES]; Monistrol, 12, E-08970 Sant Joan Despí (ES).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 7-SUBSTITUTED 3-NITRO-PYRAZOLO [1,5-A] PYRIMIDINES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I); wherein R¹ is as defined in the claims. The compounds have specific affinity for the GABA_A receptor and are therefore useful in the treatment and prevention of diseases modulated by the α₁- and α₂-GABA_A receptors.

WO 2005/014596 A1

7-SUBSTITUTED 3-NITRO-PYRAZOLO [1,5-a] PYRIMIDINES

Technical field

This invention is directed to agents with affinity for GABA_A receptor, more specifically to pyrazolo[1,5-a]pyrimidines.

Background of the invention

GABA_A receptor (γ -aminobutyric acid_A) is a pentameric protein which forms a membrane ion channel. GABA_A receptor is implicated in the regulation of sedation, anxiety, muscle tone, epileptogenic activity and memory functions. These actions are due to defined subunits of GABA_A receptor, particularly the α_1 - and α_2 -subunits.

Sedation is modulated by the α_1 -subunit. Zolpidem is characterized by a high affinity for the α_1 -receptors and its sedative and hypnotic action is mediated by these receptors in vivo. Similarly, the hypnotic action of zaleplon is also mediated by the α_1 -receptors.

The anxiolytic action of diazepam is mediated by the enhancement of GABAergic transmission in a population of neurons expressing the α_2 -receptors. This indicates that the α_2 -receptors are highly specific targets for the treatment of anxiety.

Muscle relaxation in diazepam is mainly mediated by α_2 -receptors, since these receptors exhibit a highly specific expression in spinal cord.

5 The anticonvulsant effect of diazepam is partly due to α_1 -receptors. In diazepam, a memory-impairing compound, anterograde amnesia is mediated by α_1 -receptors.

10 GABA_A receptor and its α_1 - and α_2 -subunits have been widely reviewed by 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); and D. J. Nutt et al. (Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001).

15 Diazepam and other classical benzodiazepines are extensively used as anxiolytic agents, hypnotic agents, anticonvulsants and muscle relaxants. Their side effects include anterograde amnesia, decrease in motor activity and potentiation of ethanol effects.

20

In this context, the compounds of this invention are ligands of α_1 - and α_2 -GABA_A receptor for their clinical application in sleep disorders, preferably insomnia, anxiety and epilepsy.

25

Insomnia is a highly prevalent disease. Its chronicity affects 10% of the population and 30% when transitory insomnia is computed as well. Insomnia describes the trouble in getting to sleep or staying asleep and is associated with hangover effects the next day such as weariness, lack of energy, low concentration and

30

irritability. The social and health impact of this complaint is important and results in evident socioeconomic repercussions.

5 Pharmacological therapy in the management of insomnia firstly included barbiturates and chloral hydrate, but these drugs elicit numerous known adverse effects, for example, overdose toxicity, metabolic induction, and enhanced dependence and tolerance. In addition, they
10 affect the architecture of sleep by decreasing above all the duration and the number of REM sleep stages. Later, benzodiazepines meant an important therapeutic advance because of their lower toxicity, but they still showed serious problems of dependence, muscle relaxation,
15 amnesia and rebound insomnia following discontinuation of medication.

The latest known therapeutic approach has been the introduction of non-benzodiazepine hypnotics, such as
20 pyrrolo[3,4-b]pyrazines (zopiclone), imidazo[1,2-a]pyridines (zolpidem) and, finally, pyrazolo[1,5-a]pyrimidines (zaleplon). Later, two new pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, indiplon and ocinaplon, have entered into development, the latter with rather anxiolytic action.
25 All these compounds show a rapid sleep induction and have less hangover effects the next day, lower potential for abuse and lower risk of rebound insomnia than benzodiazepines. The mechanism of action of these compounds is the allosteric activation of GABA_A receptor
30 through its binding to benzodiazepine binding site (C. F. P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001). While benzodiazepines are unspecific ligands at GABA_A receptor binding site, zolpidem and zaleplon show a greater

selectivity for α_1 -subunit. Notwithstanding that, these drugs still affect the architecture of sleep and may induce dependence in long-term treatments.

5 In US patent documents No. 4,626,538 and No. 6,399,621, and European Patent No. 129,847 hypnotic pyrazolo[1,5-a]pyrimidines are disclosed. These patents correspond to zaleplon, indiplon and ocinaplon, respectively.

10 Research for new active compounds in the management of insomnia answers an underlying health need, because even recently introduced hypnotics still affect the architecture of sleep and may induce dependence in long-term treatments.

15 It is therefore desirable to focus on the development of new hypnotic agents with a lower risk of side effects.

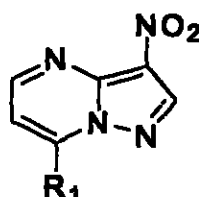
20 Thus, the present invention is directed to new 7-substituted 3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidines which are active versus GABA_A receptor and, particularly, versus its α_1 - and α_2 -subunits. Consequently, the compounds of this invention are useful in the treatment and prevention of all those diseases mediated by α_1 - and α_2 -GABA_A receptor. Non-limitative examples of such diseases are sleep disorders, preferably insomnia, anxiety and epilepsy. Non-limitative examples of the relevant indications of the compounds of this invention are all those diseases or conditions that need an induction of sleep, such as insomnia or anesthesia, an induction of sedation or an induction of muscle relaxation.

25

30

Detailed description of the invention

The present invention relates to novel 7-substituted 3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidines of general formula (I):

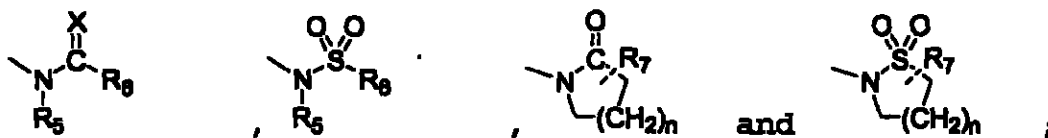


(I)

wherein

R_1 is selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, N-oxide-pyridyl, thienyl, furyl, thiazolyl and oxazolyl, each R_1 being optionally substituted with an R_2 group;

R_2 is selected from the group consisting of alkyl(C_1-C_6), cycloalkyl(C_3-C_6), alkenyl(C_2-C_6), alkynyl(C_2-C_6), alkoxy(C_1-C_6), CF_3 , CN, SO_2-R_3 , NO_2 , $NH-R_3$, NR_3R_4 , COR_5 , $CONHR_3$, $COOR_5$,



R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of alkyl(C_1-C_6), cycloalkyl(C_3-C_6), aryl and heteroaryl;

R_5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl(C_1-C_6), alkenyl(C_2-C_6), alkynyl(C_2-C_6) and cycloalkyl(C_3-C_6);

R_6 is selected from the group consisting of alkyl(C_1-C_6), cycloalkyl(C_3-C_6), alkoxy(C_1-C_6), NH -alkyl(C_1-C_6), N (dialkyl(C_1-C_6)), alkyl(C_1-C_6)-O-alkyl(C_1-C_6), alkyl(C_1 -

C_6)-NH-alkyl(C_1 - C_6), alkyl(C_1 - C_6)-N(dialkyl(C_1 - C_6)),
phenyl, monosubstituted phenyl, furyl, thienyl,
thiazolyl and pyridyl;

5 R_1 is selected from the group consisting of hydrogen,
alkyl(C_1 - C_6), cycloalkyl(C_3 - C_6), aryl and substituted or
unsubstituted heteroaryl;

R_2 is selected from the group consisting of hydrogen,
alkyl(C_1 - C_6), CF_3 , CN, CO- R_3 and SO₂- R_3 ;

10 R_3 is selected from the group consisting of hydrogen,
alkyl(C_1 - C_6), phenyl, substituted phenyl and substituted
or unsubstituted heteroaryl;

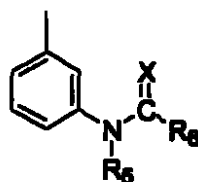
X is O, S or NR₄; and

n is integer 1, 2 or 3;

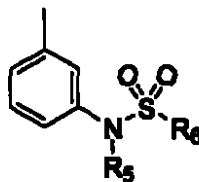
and their pharmaceutically acceptable salts.

15

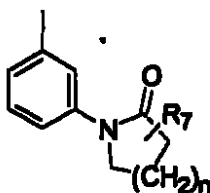
In particular, the present invention relates to novel
pyrazolo[1,5-a]pyrimidines of formula (I) wherein R_1 is
(i), (ii), (iii), (iv):



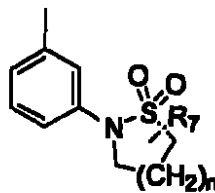
(I)



(II)



(iii)



(iv)

;

20

phenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-
trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, furan-2-
yl, thiophen-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and
pyridin-4-yl.

Preferably, in (i) and (ii) R_5 is selected from alkyl (C_1-C_6), cycloalkyl (C_3-C_6) and alkynyl (C_2-C_6) and in (iii) and (iv) R_5 is H and n is 1 or 2.

5 More particularly, in (i) and (ii) R_5 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, cyclopropyl and 2-propynyl; and R_6 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, phenyl and 4-methoxy-phenyl; 10 in (iii) and (iv) R_5 is hydrogen and n is 1; when X is NR_4 , R_6 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl and CN.

The term "aryl" preferably includes phenyl and naphthyl.

15 "Heteroaryl" means 5- or 6-membered aromatic heterocyclic groups containing 1, 2, or 3 heteroatoms which independently of each other are selected from N, O and S. Examples for heteroaryl groups are pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, 20 isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, furyl, thienyl, triazolyl.

Monosubstituted phenyl means that the phenyl group carries one substituent which is selected from alkyl (C_1-C_6), 25 alkoxy (C_1-C_6), halogen, and CF_3 .

30 Substituted phenyl and substituted heteroaryl means that the phenyl or heteroaryl group carries 1, 2 or 3 substituents which independently of each other are selected from alkyl (C_1-C_6), alkoxy (C_1-C_6), halogen, and CF_3 . Substituted heteroaryl includes groups carrying said substituent(s) at a nitrogen heteroatom.

Halogen means fluoro, chloro, bromo, iodo and preferably fluoro and chloro.

Alkyl groups (also in alkoxy, NH-alkyl etc.) include
5 straight chain and branched groups and preferably have 1 to 4 carbon atoms.

Preferred cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclopentyl
10 and cyclohexyl.

The term "pharmaceutically acceptable salt" used herein encompasses any salt formed from organic and inorganic acids, such as hydrobromic, hydrochloric, phosphoric, nitric, sulfuric, acetic, adipic, aspartic,
15 benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, formic, fumaric, glutamic, lactic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, 1,5-naphthalendisulfonic, oxalic, pivalic, propionic, p-toluenesulfonic, succinic, tartaric acids and the like.

20 The preferred compounds of the present invention are shown below:

N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide;
25 N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide;
N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-acetamide;
N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide;
30 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(2-propynyl)-acetamide;
3-nitro-7-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

- 3-nitro-7-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 3-nitro-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 5 3-nitro-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 7-furan-2-yl-3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 3-nitro-7-thiophen-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 3-nitro-7-pyridin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 10 3-nitro-7-pyridin-3-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- 3-nitro-7-pyridin-4-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
- N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide;
- N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- 15 N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide;
- N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide;
- 20 N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- 25 N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-benzenesulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-benzenesulfonamide;
- 30 N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-benzenesulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-methanesulfonamide;

- N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide;
1-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-pyrrolidin-2-one;
- 5 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(prop-2-ynyl)-methanesulfonamide;
N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-ethanesulfonamide;
N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-
- 10 (n-ethyl)-ethanesulfonamide;
N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-prop-2-ynyl)-propane-2-sulfonamide;
N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-methyl-ethanesulfonamide;
- 15 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-butyl)-ethanesulfonamide;
7-(3-(2-isothiazolyldinyl-1,1-dioxide)-phenyl)-3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;
N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-
- 20 methyl-propane-2-sulfonamide;
N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-ethyl-propane-2-sulfonamide;
N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-butyl)-propane-2-sulfonamide; and
- 25 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-propane-2-sulfonamide.

Another embodiment of the present invention is to provide a process for preparing the compounds of formula

30 (I) and their pharmaceutically acceptable salts.

Another embodiment of the present invention is to provide a method for treating or preventing diseases

associated with GABA_A receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

Another embodiment of the present invention is to provide a method for treating or preventing diseases associated with α_1 -GABA_A receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

Another embodiment of the present invention is to provide a method for treating or preventing diseases associated with α_1 -GABA_A receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

Another embodiment of the present invention is to provide a method for treating or preventing anxiety in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

Another embodiment of the present invention is to provide a method for treating or preventing epilepsy in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

30

Another embodiment of the present invention is to provide a method for treating or preventing sleep disorders in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is to provide a method for treating or preventing insomnia in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is to provide a method for inducing sedation-hypnosis in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is to provide a method for inducing anesthesia in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is to provide a method for modulating the necessary time to induce sleep and its duration in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is to provide a method for inducing muscle relaxation in a

1 mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 Another embodiment of the present invention is to provide a pharmaceutical composition containing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with therapeutically inert carriers.

10

The compositions include those suitable for oral, rectal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous) administration, although the most suitable route will depend on the nature and severity of the condition being treated. The most preferred route of the present invention is the oral route. The compositions may be conveniently presented in unit dosage form, and prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy.

20

The active compound can be combined with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of the preparation desired for administration, e.g. oral or parenteral (including intravenous injections or infusions). In preparing the compositions for oral dosage form any of the usual pharmaceutical media may be employed. Usual pharmaceutical media include, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents, and the like in the case of oral liquid preparations (such as for example, suspensions, solutions, emulsions and elixirs);

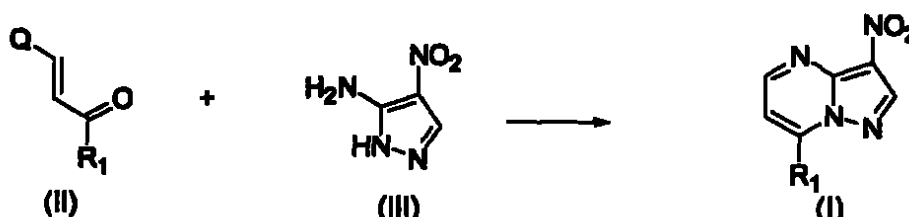
30

aer sols; or carriers such as starches, sugars, micro-crystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like, in the case of oral solid preparations (such as for example, powders, capsules, and tablets) with the oral solid preparations being preferred over the oral liquid preparations.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form, in which case solid pharmaceutical carriers are employed. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques.

A suitable dosage range for use is from about 0.01 mg to about 100,00 mg total daily dose, given as a once daily administration or in divided doses if required.

The compounds of general formula (I) may be prepared according to the reaction shown in Scheme 1.

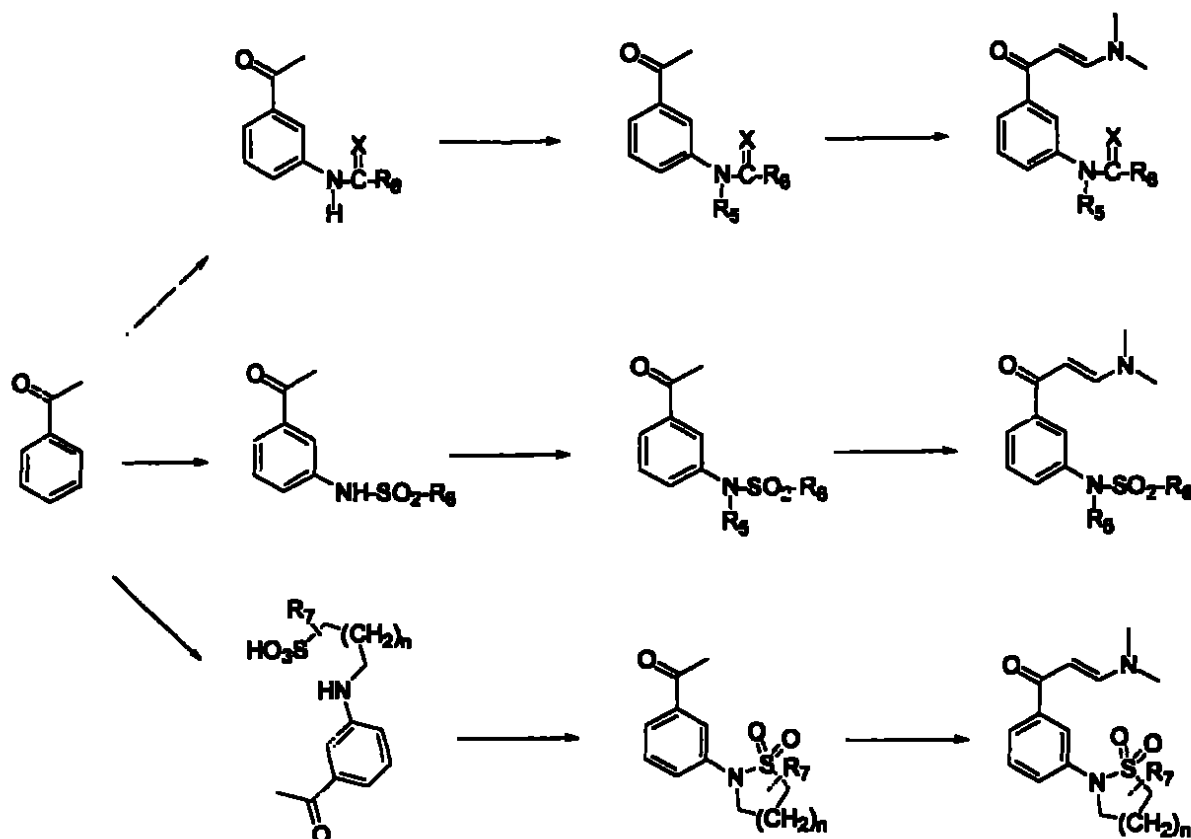


Scheme 1

where R_1 is as described above and Q is an appropriate leaving group consisting of dimethylamino, methylthio or methoxy. The reaction between 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine (III) and appropriately substituted 1-(aryl) or (heteroaryl)-2-propen-1-one (II) is carried out in an

inert polar protic or aprotic solvent such as ~~glacial~~ acetic acid, ethanol, methanol, dimethylformamide or dimethylsulfoxide at a temperature ranging from 50° to 130°C. After elapsing several hours (reaction time), the solvent is removed and the residue obtained is partitioned between an aqueous solution of sodium bicarbonate and dichloromethane. The crude resulting from evaporating the organic layer to dryness may be purified by one of the following methods: (a) silica gel chromatography using ethyl acetate or dichloromethane/methanol as eluent; and (b) Crystallization in a suitable solvent (for example, ethyl acetate, ethanol, methanol, etc.).

The intermediate of formula (II) when Q is dimethylamino may be obtained by reaction between the corresponding acetophenone and *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal or Brederick's reagent (*tert*-butoxybis(dimethylamino)methane) as described by J. M. Domagala et al (J. Heterocyclic Chem., 26(4), 1147-58, 1989); and K. Sawada et al (Chem. Pharm. Bull., 49(7), 799-813, 2001). Specifically, when R₁ is a substituted aryl group, the reaction sequence leading to the intermediate of formula (II) is shown in Scheme 2, R₅, R₆, R₇ and n being as described above.

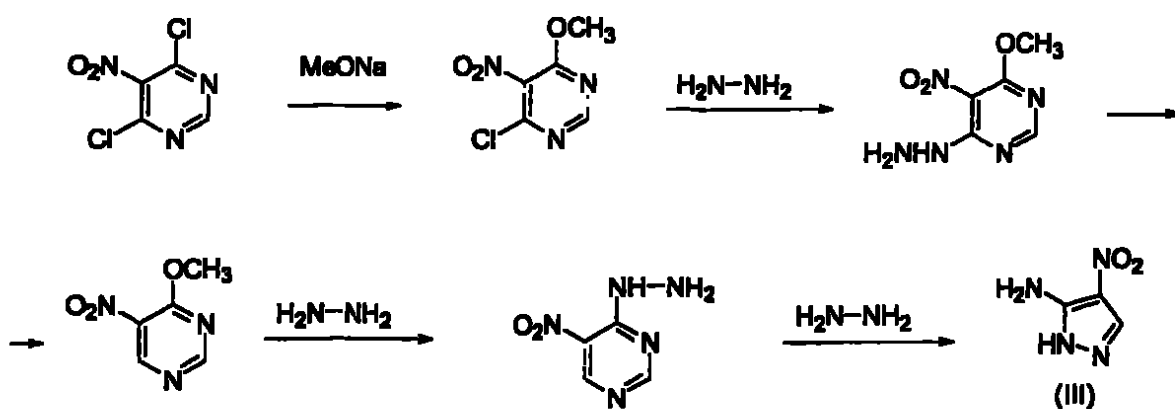


Scheme 2

5

The intermediate 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine (III) is obtained as described by M. E. C. Biffin et al. (J. Chem. Soc. (C) 2159-2162, 1968); M. E. C. Biffin et al. (Aust. J. Chem. 26, 1041-1047, 1967); and M. E. C. Biffin et al. (Tetrahedron Lett., 21, 2029-2031, 1967) following the reaction sequences shown in Scheme 3.

10



Scheme 3

From the compounds of general formula (I) it is possible to obtain their pharmaceutically acceptable salts by treatment with the corresponding acids.

The applicants have discovered that the compounds of the present invention have a high affinity for α_1 - and α_2 -GABA_A receptors as shown in Tables 1 and 2. These in vitro results are consistent with those in vivo results obtained in sedation-hypnosis tests (Table 3). In accordance with the results obtained, certain compounds of the present invention have surprisingly evidenced pharmacological activity both in vitro and in vivo, which has been similar to or higher than that of prior-art compounds. All these results support their use in diseases or conditions modulated by α_1 - and α_2 -GABA_A receptors, such as insomnia or anesthesia, in which an induction of sleep, an induction of sedation or an induction of muscle relaxation are needed. The pharmacological activity of the compounds of the present invention has been determined as shown below.

Ligand-binding assays. Determination of the affinity of test compounds for α_1 - and α_2 -GABA_A receptors.

Male Sprague-Dawley rats weighing 200-250 g at the time of experiment were used. After decapitation of the animal, the cerebellum (tissue that mostly contains α_1 -GABA_A receptor) and spinal cord (tissue that mostly contains α_2 -GABA_A receptor) were removed. The membranes were prepared according to the method by J. Lameh et al. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24,

979-991, 2000). Once the tissues weighed, they were suspended in 50 mM Tris HCl buffer, pH 7.7, (1:40 v/v), homogenized and then centrifuged at 20000 g for 10 min at 7°C. The resulting pellet was resuspended under the same conditions and centrifuged again. The final pellet obtained was resuspended on a minimum volume and kept at -80°C overnight. On the next day, the process was repeated until the final pellet was resuspended at a ratio of 1:10 (v/v).

The affinity of the compounds was determined by competitive tests using radiolabeled flumazenil as ligand. The methods described by S. Arbilla et al. (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); and Y. Wu et al. (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995) were used. The membranes containing the study receptors, flumazenil (radiolabeling at a final concentration of 1 nM) and ascending concentrations of test compounds (in a total volume of 500 µl in 50 mM [pH 7.4] Tris HCl buffer) were incubated. Simultaneously, the membranes were only incubated with the radiolabeled flumazenil (total binding, 100%) and in the presence of an elevated concentration of unradiolabeled flumazenil (non-specific binding, % estimate of radiolabeled ligand). The reactions started on adding the radiolabeled ligand followed by incubation for 60 minutes at 0°C. At the end of the incubation period, the tubes were filtered using a Brandel Mod. M-48R harvester and then washed three times with cold test buffer. The harvester was fitted with a GF/B filter that retained the membranes containing the receptors and the radiolabeled ligand which had been bound to the receptors. Then the filters were removed and left till dry. Once dried, the filters were cut, placed in vials with scintillation liquid and

left under stirring overnight. The next day the filters were counted using a Packard Mod. Tricarb scintillation counter.

5 For analysis of the results the percentage of specific binding for every concentration of test compound was calculated as follows:

$$\% \text{ specific binding} = (X-N/T-N) \times 100$$

10 where,

X: amount of bound ligand for every concentration of compound.

T: total binding, maximum amount bound to the radiolabeled ligand.

15 N: Non-specific binding, amount of radiolabeled ligand bound in a non-specific way irrespective of the receptor used.

Every concentrations of compound were tested in duplicate and their mean values were used to determine the experimental values of % specific binding versus the concentration of compound. The values thus attained were fitted to a equation for competitive assays (SigmaPlot, SPSS Inc.) and the IC_{50} values (concentration of compound able to inhibit by 50% the specific binding) were calculated. Inhibition constants (K_i) were calculated from the IC_{50} values according to Cheng-Prusoff's formula (Y. Cheng y W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22(23), 3099-3108, 1973). Alternatively, the affinity data for subunit α_2 are expressed as % inhibition at the concentrations of $10^{-5}M$ and $10^{-7}M$. The results of these tests are given in Tables 1 and 2.

Table 1. Affinity f r α_1 -GABA_A receptor

Compound	K _i (nM)
Example 1	88.6
Example 2	96.8
Example 3	110.0
Example 5	38.6
Example 8	623.0
Example 15	11.1
Example 18	28.3
Example 25	101.7
Example 28	11.7
Example 31	48.5
Example 32	31.0
Example 34	165.2
Example 35	41.2
Zaleplon	198.9

5

Table 2. Affinity for α_2 -GABA_A receptor

Compound	K _i (nM)	
Example 1	499.6	
Example 2	711.4	
Example 3	680.4	
Example 5	111.8	
Example 15	295.8	
Example 18	988.7	
Example 25	764.1	
Zaleplon	1302.5	
Compound	% Inhibition 10 ⁻⁶ M	% Inhibition 10 ⁻⁵ M
Example 28	96.4	29.0
Example 31	81.3	4.2
Example 32	89.0	21.0
Example 34	86.9	4.3
Example 35	91.5	18.9
Zaleplon	78.4	---

In vivo determination of predictive sedative-hypnotic action.

16

The *in vivo* effects of these compounds were assessed by a predictive sedation-hypnosis test in mice (D. J. Sanger et al., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; and G. Griebel et al., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Groups of 5-8 male CD1 mice, weighing 22-26 g at the time of test, were used. The test compounds were administered in single equimolecular intraperitoneal doses, suspended in 0.25% agar with one drop of Tween in a volume of 10 ml/kg. Control animals received the vehicle alone. Using an Actisystem DAS16 (Panlab, S.L., Spain) the crossings (number of counts) were recorded for each mouse at 5-min intervals during a period of 30 minutes after dosing. The inhibition percentage of crossings of treated animals versus control animals (the first 5 min were discarded) was calculated. The results of this test are given in Table 3.

Table 3. Determination of sedation-hypnosis in mice.

Compound	% Inhibition Motor Activity
Example 1	77.25
Example 2	77.25
Example 3	61.68
Example 5	79.06
Example 8	69.08
Example 18	68.55
Example 25	61.06
Example 28	94.19
Example 31	94.31
Example 32	91.57
Example 34	64.23
Example 35	91.21
Zaleplon	47.17

The present invention is illustrated by the following examples which are not intended to be limitative thereof.

5 **Example 1: N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide**

A mixture of 0.52 g (4.06 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 1.057 g (4.06 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-ethyl-
10 acetamide in 40 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 40 ml of dichloromethane and 20 ml of saturated
15 sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 15 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 20 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield
20 an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 225 mg of N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide as a yellow solid (yield 17%; m.p. 176-178°C).

25 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.94 (3H, s), 3.82 (2H, q, J= 6.8 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.47(1H, d, J= 7.6 Hz), 7.69 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, J= 4.4 Hz).

30 HPLC = 96.5%

17

Example 2: N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazol [1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide

A mixture of 0.074 g (0.58 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.160 g (0.58 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-methyl-acetamide in 15 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 20 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which was chromatographed over silica gel (eluent: dichloromethane/methanol), giving 37 mg of N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide as a yellowish-white solid (yield 29%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.95 (3H, s), 3.35 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.5 (1H, d $J = 7.6$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.93 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (ES) $m/z = 312$ (MH $^+$)

HPLC = 93%

Example 3: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-acetamide

A mixture of 0.051 g (0.4 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.1 g (0.4 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-

1-oxo-2-propenyl] phenyl]-N-(n-propyl)-acetamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 39 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-acetamide as a yellow solid (yield 20%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.51 (2H, m), 1.87 (3H, s), 3.65 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.23 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.39 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.87 (1H, s), 8.93 (1H, d, J= 4.4 Hz).
HPLC = 80%

Example 4: N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide

A mixture of 0.067 g (0.52 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.150 g (0.52 mmol) of N-(n-butyl)-N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-acetamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and

10

14

the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which was chromatographed over silica gel (eluent: dichloromethane/methanol), giving 35 mg of N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide as a yellowish-white solid (yield 19%).

10

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 0.82 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.25 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.86 (3H, s), 3.68 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.4 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.62 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.73 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

15

MS (ES) $m/z = 354$ (MH $^+$)

HPLC = 83%

Example 5: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(2-propynyl)-acetamide

20

A mixture of 0.079 g (0.62 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.168 g (0.62 mmol) of N-[3-(3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-(2-propynyl)-acetamide in 13 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield

25

30

an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 58 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(2-propynyl)-acetamide as a yellow solid (yield 28%).

5 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.98 (3H, s), 2.25 (1H, s), 2.25 (2H, s) 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.60 (1H, d J= 7.6 Hz), 7.71 (1H, t, J= 7.6 Hz), 8.01-8.03 (2H, m), 8.83 (1H, s), 9.01 (1H, d, J= 4.4 Hz).

10 MS (ES) m/z = 336 (MH+)

HPLC = 97.7%

Example 6: 3-nitro-7-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

15 A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.137 g (0.78 mmol) of 3-dimethylamino-1-phenyl-propenone in 6 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue

20 were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate.

25 The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which was chromatographed over silica gel (eluent: dichloromethane/methanol), giving 32 mg of 3-nitro-7-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellowish-white solid (yield 17%).

30 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.03-8.05 (2H, m), 9.05 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.09 (1H, s).

HPLC = 85%

19

**Example 7: 3-nitro-7-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazol
[1,5-a]pyrimidine**

5 A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-
3-ylamine and 0.189 g (0.78 mmol) of 3-dimethylamino-1-
(2-trifluoromethyl-phenyl)-propenone in 6 ml of glacial
acetic acid was refluxed for 8 hours and then the
solvent was removed by reduced pressure distillation. To
10 the resulting residue were added 10 ml of
dichloromethane and 10 ml of saturated sodium
bicarbonate solution. The two layers were separated, and
the aqueous layer was washed with 10 ml of
dichloromethane. The organic layers were washed with 10
15 ml of water and dried over magnesium sulfate. The
dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield
an oil which was chromatographed over silica gel
(eluent: dichloromethane/methanol), giving 134 mg of 3-
nitro-7-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-
20 a]pyrimidine as a yellowish-white solid (yield 56%; m.p.
195-197°C).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.51-
7.54 (1H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.73
25 (1H, s), 9.02 (1H, d, J= 4.4 Hz).
HPLC = 89.4%

**Example 8: 3-nitro-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo
[1,5-a]pyrimidine**

30

A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-
3-ylamine and 0.189 g (0.78 mmol) of 3-dimethylamino-1-
(3-trifluoromethyl-phenyl)-propenone in 6 ml of glacial

acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. The resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which was chromatographed over silica gel (eluent: dichloromethane/methanol), giving 131 mg of 3-nitro-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellowish-white solid (yield 54.5%; m.p. 159-161°C).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.77 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.91 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.02 (1H, d, J= 4.4 Hz).

HPLC = 88.5%

Example 9: 3-nitro-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazolo-3-ylamine and 0.189 g (0.78 mmol) of 3-dimethylamino-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propenone in 6 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of

20

H

dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which was chromatographed over silica gel (eluent: dichloromethane/methanol), giving 168 mg of 3-nitro-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellowish-white solid (yield 70%; m.p. 191-193°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8 Hz), 8.12 (2H, d, J = 8 Hz), 8.84 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 4.4 Hz).
HPLC = 86.9%

Example 10: 7-furan-2-yl-3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.129 g (0.78 mmol) of 3-dimethylamino-1-furan-2-yl-propenone in 6 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which was chromatographed over silica gel (eluent: dichloromethane/methanol), giving 152 mg of 7-furan-2-yl-3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellowish-white solid (yield 85%; m.p. 235-237°C).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 6.79 (1H, dd, J= 4.8 and 1.6 Hz), 7.64 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.81 (1H, d, J= 1.2 Hz), 8.26 (1H, d, J= 3.2 Hz), 8.87 (1H, s), 8.94 (1H, d, J= 4.8 Hz).

5 HPLC = 93.2%

10 Example 11: 3-nitro-7-thiophen-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.142 g (0.78 mmol) of 3-dimethylamino-1-thiophen-2-yl-propenone in 6 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 91 mg of 3-nitro-7-thiophen-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellow solid (yield 47%; m.p. 235-237°C).

30 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (1H, dd, J= 3.6 and 1.2 Hz), 7.56 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J= 5 and 1.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 4 and 1.2 Hz), 8.90 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.91 (1H, s).

MS (ES) m/z = 247 (MH⁺)

HPLC = 93.3%

**Example 12: 3-nitro-7-pyridin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]
pyrimidine**

5

10

15

20

25

A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.138 g (0.78 mmol) of 3-dimethylamino-1-pyridin-2-yl-propenone in 6 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 45 mg of 3-nitro-7-pyridin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellow solid (yield 24%).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (1H, dd, J= 4.8 and 2.4 Hz), 7.98 (1H, t, J= 7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.86 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.89 (1H, s), 8.95 (1H, d, J= 8 Hz), 9.06 (1H, d, J= 4 Hz).

MS (ES) m/z = 242 (MH⁺)

HPLC = 98.4%

**Example 13: 3-nitro-7-pyridin-3-yl-pyrazolo[1,5-a]
pyrimidine**

30

A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.138 g (0.78 mmol) of 3-dimethylamino-1-pyridin-3-yl-propenone in 6 ml of glacial acetic acid

was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 99 mg of 3-nitro-7-pyridin-3-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellow solid (yield 47%; m.p. 302-303°C).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.69 (1H, m), 7.78 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.81 (1H, dd, J= 4.8 and 1.6 Hz), 9.01 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.11 (1H, s), 9.16 (1H, dd, J= 2.4 and 0.8 Hz).

HPLC = 94.1%

Example 14: 3-nitro-7-pyridin-4-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

A mixture of 0.105 g (0.82 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.144 g (0.82 mmol) of 3-dimethylamino-1-pyridin-4-yl-propenone in 8 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to

dryness to yield an oil which was chromatographed over silica gel (eluent: dichloromethane/methanol), giving 68 mg of 3-nitro-7-pyridin-4-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellow solid (yield 34%; m.p. 241-244°C).

5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.7 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.98-8.00 (2H, m), 8.84-8.86 (2H, m), 9.10 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.11 (1H, s).

MS (ES) m/z = 242 (MH⁺)

10

HPLC = 83.6 %

Example 15: N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide

15

A mixture of 0.0086 g (0.068 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.02 g (0.068 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-ethyl-methanesulfonamide in 1.5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 15 mg of N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide as a yellow solid (yield 61%).

30

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.23 (3H, t, J= 6.8 Hz), 2.96 (3H, s), 3.83 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.62 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.67 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.98 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 362 (MH⁺)

HPLC = 92.1%

Example 16: N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide

A mixture of 0.1 g (0.79 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.305 g (0.068 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-ethyl-4-methoxy-benzenesulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 117 mg of N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide as a yellow solid (yield 33%; m.p. 209-211°C).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.00 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.59 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.83 (1H, s), 7.10-7.13 (2H, m), 7.35 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.54-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, d,

J= 4.4 Hz), 7.62 (1H, t, J= 8 Hz), 7.78 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 8 Hz), 9.05 (1H, d, J= 4.4 Hz) 9.06 (1H, s).
HPLC = 90.4%

5 **Example 17: N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide**

A mixture of 0.121 g (0.958 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.340 g (0.958 mmol) of N-[3-(3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-ethyl-
10 benzene-sulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of
15 saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to
20 yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 150 mg of N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-benzene-sulfonamide as a yellow solid (yield 38%; m.p. 189-191°C).

25 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.01 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.62 (2H, q, J= 7.2 Hz), 7.36(1H, d, J= 7.2 Hz), 7.57 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.60-7.64 (5H, m), 7.71-7.73 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.07 (1H, s).

30 HPLC = 98.9%

Example 18: N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide

A mixture of 0.076 g (0.60 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.160 g (0.60 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-methyl-methanesulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 107 mg of N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methanesulfonamide as a yellow solid (yield 54%).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.31 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.64-7.65 (2H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.99 (1H, d, J= 4.8 Hz).

MS (ES) m/z = 348 (MH⁺)

HPLC = 91.7%

Example 19: N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide

A mixture of 0.049 g (0.38 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.160 g (0.52 mmol) of N-(n-butyl)-N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by

reduced pressure distillation. The resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 90 mg of N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide as a yellow solid (yield 49%; m.p. 189-190°C).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.82 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.26-1.33 (4H, m), 3.54 (2H, t, J= 6.4 Hz), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.35 (1H, d J= 7.2 Hz), 7.54 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.58 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.62 (1H, t, J= 8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 7.2 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.05 (1H, s).

MS (ES) m/z = 482 (MH⁺)

HPLC = 98.4%

Example 20: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-4-methoxy-benzenesulfonamide

A mixture of 0.067 g (0.52 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.210 g (0.52 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-(n-propyl)-4-methoxy-benzene-sulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The

two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 139 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-4-methoxy-benzenesulfonamide as a yellow solid (yield 57%; m.p. 184-185°C).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.32-1.37 (2H, m), 3.50 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.36 (1H, d J= 7.2 Hz), 7.53 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.58 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.62 (1H, t, J= 8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.05 (1H, s).

MS (ES) m/z = 468 (MH⁺)

HPLC = 98.9 %

Example 21: N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide

A mixture of 0.027 g (0.21 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.80 g (0.21 mmol) of N-methyl-N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-4-methoxy-benzene-sulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate.

The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 50 mg of N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide as a yellow solid (yield 53%; m.p. 205-206°C).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.15 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.36 (1H, d J= 7.2 Hz), 7.49 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.59 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.60 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.84 (1H, s), 7.96(1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.07 (1H, s).

MS (ES) m/z = 440 (MH⁺)

HPLC = 97%

Example 22: N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-benzenesulfonamide

A mixture of 0.103 g (0.80 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazolo-3-ylamine and 0.31 g (0.52 mmol) of N-(n-butyl)-N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-benzenesulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 185 mg of N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide as a yellow solid (yield 51%; m.p. 159-160°C).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.82 (3H, t, J= 7.2 Hz),
1.26-1.33 (4H, m), 3.57 (2H, t, J= 6.4 Hz), 7.38 (1H, d
J= 8 Hz), 7.55 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.59-7.63 (5H, m),
5 7.70-7.72 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 8 Hz),
9.03 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.05 (1H, s).
MS (ES) m/z = 452 (MH+)
HPLC = 100%

10 **Example 23:** N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-
yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-benzenesulfonamide

A mixture of 0.117 g (0.91 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-
3-ylamine and 0.340 g (0.91 mmol) of N-[3-[3-
15 (dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-(n-propyl)-
benzenesulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was
refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by
reduced pressure distillation. To the resulting residue
were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of
20 saturated sodium bicarbonate solution. The two layers
were separated, and the aqueous layer was washed with 10
ml of dichloromethane. The organic layers were washed
with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate.
The dichloromethane layer was evaporated to dryness to
25 yield an oil which, in the presence of ethyl acetate,
gave 154 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-
7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-benzenesulfonamide as a
yellow solid (yield 39%; m.p. 154-156°C).

30 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t, J= 7.2 Hz),
1.3-1.39 (2H, m), 3.53 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.38 (1H, d
J= 8 Hz), 7.56 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.60-7.64 (5H, m),

7.71-7.74 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.06 (1H, s).

MS (ES) $m/z = 438$ (MH⁺)

HPLC = 100%

5

Example 24: N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-benzenesulfonamide

A mixture of 0.78 g (0.61 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.21 g (0.52 mmol) of N-methyl-N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-benzenesulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 108 mg of N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide as a yellow solid (yield 43%; m.p. 177-179°C).

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.19 (3H, s), 7.39 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.57-7.63 (6H, m), 7.71 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.07 (1H, s).

30 MS (ES) $m/z = 409$ (MH⁺)

HPLC = 98.2%

Example 25: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-methanesulfonamide

A mixture of 0.078 g (0.61 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.19 g (0.61 mmol) of N-[3-(3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-(n-propyl)-methanesulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 118 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-methanesulfonamide as a yellow solid (yield 53%; m.p. 165-167°C).

20

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.42-1.47 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.68 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.05-8.08 (1H, m), 8.09 (1H, s), 9.10 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.14 (1H, s).

25

MS (ES) m/z = 376 (MH $^+$)

HPLC = 98.3%

Example 26: N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide

30

A mixture of 0.079 g (0.61 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.20 g (0.61 mmol) of N-(n-butyl)-N-[3-(3-

(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-

methanesulfonamide in 5 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 135 mg of N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide as a yellow solid (yield 56%; m.p. 153-155°C).

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.28-1.39 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.68 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.71 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.01-8.06 (1H, m), 8.07 (1H, s), 9.07 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.09 (1H, s).

MS (ES) m/z = 390 (MH⁺)

HPLC = 95.1%

Example 27: 1-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-pyrrolidin-2-one

A mixture of 0.100 g (0.78 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.202 g (0.78 mmol) of 1-[3-(3-dimethylamino-acryloyl)-phenyl]-pyrrolidin-2-one in 8 ml of glacial acetic acid was refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 10 ml of dichloromethane and 10 ml of saturated sodium

bicarbonate solution. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 10 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 10 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which was chromatographed over silica gel (eluent: dichloromethane/methanol), giving 73 mg of 1-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-pyrrolidin-2-one as a yellow solid (yield 29%; m.p. 226-228°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.21-2.25 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 8 Hz), 3.94 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.6 (1H, t, J = 8 Hz), 7.72-7.77 (2H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 324 (MH⁺)

HPLC = 100%

Example 28: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(prop-2-ynyl)-methanesulfonamide

0.042 g (0.33 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.1 g (0.33 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-(n-prop-2-ynyl)-methane-sulfonamide dissolved in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield

an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 62 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(prop-2-ynyl)-methane-sulfonamide as a yellow solid (yield 51%).

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.55 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.11 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.31 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.67 (1H, t, J= 8 Hz), 7.89-7.92 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 8.83 (1H, s), 9 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 372 (MH⁺)

10 HPLC = 88.5%

Example 29: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-ethanesulfonamide

15 0.028 g (0.26 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.07 g (0.26 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-(n-propyl)-ethanesulfonamide dissolved in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure
20 distillation. To the resulting residue were added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium
25 sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 24 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(propyl)-ethanesulfonamide as a yellow solid (yield 29%).

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.42 (3H, T, J= 7.6 Hz), 1.54-1.60 (2h, m), 3.06-3.12 (2H, q,

J= 7.6 Hz), 3.74 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.06-8.07 (1H, m), 8.83 (1H, s), 8.98-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 390 (MH⁺)

5 HPLC = 96.1%

Example 30: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(ethyl)-ethanesulfonamide

10 0.029 g (0.23 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and
0.07 g (0.23 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-(ethyl)-ethanesulfonamide dissolved in
5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours and
then the solvent was removed by reduced pressure
15 distillation. To the resulting residue were added 4 ml of
dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate.
The two layers were separated, and the aqueous layer was
washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers
were washed with 5 ml of water and dried over magnesium
20 sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to
dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl
acetate, gave 21 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]
pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-ethyl)-ethanesulfonamide as
a yellow solid (yield 25%)

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.4
(6H, d, J= 7.2 Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, t, J= 6.8
Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-
7.97 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.98-8.99
(1H, d, J= 4.4 Hz).

30 MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 96.4%

Example 31: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-prop-2-ynyl)-propane-2-sulfonamide

0.048 g (0.37 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and
5 0.125 g (0.37 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-(n-prop-2-ynyl)-propane-2-sulfonamide dissolved in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were
10 added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium sulfate. The
15 dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 37 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-prop-2-ynyl)-propane-2-sulfonamide as a yellow solid (yield 25%).

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.43 (1H, s), 3.44-3.5 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.65 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.80-7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

25

MS (ES) $m/z = 400$ (MH $^+$)

HPLC = 100%

Example 32: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-methyl-ethanesulfonamide

30

0.043 g (0.34 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and
0.1 g (0.34 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-
propenyl] phenyl]-N-methyl-ethanesulfonamide dissolved in
5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours and
5 then the solvent was removed by reduced pressure
distillation. To the resulting residue were added 4 ml of
dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate.
The two layers were separated, and the aqueous layer was
washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers
10 were washed with 5 ml of water and dried over magnesium
sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to
dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl
acetate, gave 38 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]
pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(methyl)-ethanesulfonamide as a
15 yellow solid (yield 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.11
(2H, q, J= 7.6 Hz), 3.44 (3H, s), 7.3 (1H, d, J= 4.4 Hz),
7.59-7.67 (2H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m),
8.83 (1H, s), 8.99 (1H, d, J= 4.8 Hz).

MS (ES) m/z = 362 (MH⁺)

HPLC = 96.1%

Example 33: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-
phenyl]-N-(n-butyl)-ethanesulfonamide

0.026 g (0.21 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and
0.07 g (0.21 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-
propenyl]phenyl]-N-(n-butyl)-ethanesulfonamide dissolved
in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours
30 and then the solvent was removed by reduced pressure
distillation. To the resulting residue were added 4 ml of
dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate.

30

The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 34 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-butyl)-ethanesulfonamide as a yellow solid (yield 41%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.34-1.43 (5H, m), 1.49-1.52 (2H, m), 3.09 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.78 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 404 (MH⁺)

HPLC = 99.1%

Example 34: 7-(3-(2-isothiazolidinyl-1,1-dioxide)-phenyl)-3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

0.043 g (0.34 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.1 g (0.34 mmol) of 3-dimethylamino-1-[3-(1,1-dioxo-isothiazolydin-2-yl)-phenyl]-propenone dissolved in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 64 mg of 7-[3-(2-isothiazolydinyl-1,1-

dioxide)-phenyl)-3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as a yellow solid (yield 52%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.47-2.51 (2H, m), 3.61 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.86 (2H, t, J= 6.4 Hz), 7.55 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.67 (1H, t, J= 8 Hz), 7.7 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.78-7.81 (2H, m), 9.1 (1H, d, J= 4 Hz), 9.14 (1H, s).
MS (ES) m/z = 360 (MH+)
HPLC = 86.9%

Example 35: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-methyl-propane-2-sulfonamide

0.062 g (0.48 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and 0.15 g (0.48 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-propenyl]phenyl]-N-methyl-propane-2-sulfonamide dissolved in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours and then the solvent was removed by reduced pressure distillation. To the resulting residue were added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 122 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-methyl-propane-2-sulfonamide as a yellow solid (yield 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (6H, d, J= 7.2 Hz), 3.36-3.341 (1H, m), 3.46 (3H, s), 7.3 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.97-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 91.6%

5 **Example 36:** N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-ethyl-propane-2-sulfonamide

0.067 g (0.52 mmol) de 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and
0.17 g (0.52 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-
propenyl]phenyl]-N-ethyl-propane-2-sulfonamide dissolved
10 in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed for 8 hours
and then the solvent was removed by reduced pressure
distillation. To the resulting residue were added 4 ml of
dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate.
The two layers were separated, and the aqueous layer was
15 washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers
were washed with 5 ml of water and dried over magnesium
sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to
dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl
acetate, gave 97 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]
20 pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-ethyl-propane-2-sulfonamide as
a yellow solid (yield 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.4
(6H, d, J= 7.2 Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, t, J= 6.8
Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-
25 7.97 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.98-8.99
(1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 390 (MH⁺)

HPLC = 93.9%

30 **Example 37:** N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-butyl)-propane-2-sulfonamide

0.032 g (0.26 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and
0.09 g (0.26 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-
propenyl]phenyl]-N-(n-butyl)-propane-2-sulfonamide
dissolved in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed
for 8 hours and then the solvent was removed by reduced
pressure distillation. To the resulting residue were
added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated
sodium bicarbonate. The two layers were separated, and
the aqueous layer was washed with 5 ml of
dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml
of water and dried over magnesium sulfate. The
dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield
an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 49
mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-7-yl)-
phenyl]-N-(n-butyl)-propane-2-sulfonamide as a yellow
solid (yield 46%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.36
(2H, m), 1.40 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.51 (2H, m), 3.27 (1H,
m), 3.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.4$ Hz),
7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.82
(1H, s), 8.89 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (ES) $m/z = 418$ (MH $^+$)

HPLC = 100%

Example 38: N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-
phenyl]-N-(n-propyl)-propane-2-sulfonamide

0.064 g (0.50 mmol) of 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine and
0.17 g (0.50 mmol) of N-[3-[3-(dimethylamino)-1-oxo-2-
propenyl]phenyl]-N-(n-propyl)-propane-2-sulfonamide
dissolved in 5 ml of glacial acetic acid were refluxed
for 8 hours and then the solvent was removed by reduced

25

pressure distillation. To the resulting residue were added 4 ml of dichloromethane and 5 ml of saturated sodium bicarbonate. The two layers were separated, and the aqueous layer was washed with 5 ml of dichloromethane. The organic layers were washed with 5 ml of water and dried over magnesium sulfate. The dichloromethane layer was evaporated to dryness to yield an oil which, in the presence of ethyl acetate, gave 116 mg of N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-propane-2-sulfonamide as a yellow solid (yield 57%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.4 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.53-1.58 (2H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.76 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.82 (1H, s).

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

HPLC = 94.5%

Example 39: 5 mg tablets

Compound of Example 1	5.0 mg
Colloidal silicon dioxide	0.6 mg
Croscarmellose sodium	12.0 mg
Talc	4.0 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
Polysorbate 80	1.0 mg
Lactose	75.0 mg
Hydroxypropyl methylcellulose	3.0 mg
Polyethylene glycol 4000	0.5 mg
Titanium dioxide E171	1.5 mg
Microcrystalline cellulose q.s. to	125.0 mg

Example 40: 10 mg capsules

Compound of Example 1	10.0	mg
Colloidal silicon dioxide	0.6	mg
Crospovidone	12.0	mg
Talc	4.0	mg
Magnesium stearate	1.5	mg
Lauryl sulfate sodium	1.5	mg
Lactose	77.0	mg
Gelatin	28.5	mg
Titanium dioxide E171	1.5	mg
Indigotin E132	0.02	mg
Microcrystalline cellulose q.s. to	155.0	mg

Example 41: oral drops

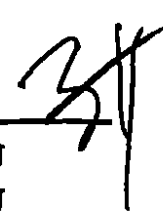
Compound of Example 1	0.5	g
Propylene glycol	10.0	g
Glycerin	5.0	g
Saccharin sodium	0.1	g
Polysorbate 80	1.0	g
Lemon flavor	0.2	g
Ethanol	25.0	mL
Purified water q.s. to	100.0	mL

5

Example 42: 2.5 mg tablets

Compound of Example 23	2.5	mg
Colloidal silicon dioxide	0.6	mg
Croscarmellose sodium	12.0	mg
Talc	4.0	mg
Magnesium stearate	1.5	mg
Polysorbate 80	1.0	mg
Lactose	75.0	mg

3



Hydroxypropyl methylcellulose	3.0	mg
Polyethylene glycol 4000	0.5	mg
Titanium dioxide E171	1.5	mg
Microcrystalline cellulose q.s. to	125.0	mg

Example 43: 5 mg capsules

5

Compound of Example 28	5.0	mg
Colloidal silicon dioxide	0.6	mg
Crospovidone	12.0	mg
Talc	4.0	mg
Magnesium stearate	1.5	mg
Lauryl sulfate sodium	1.5	mg
Lactose	77.0	mg
Gelatin	28.5	mg
Titanium dioxide E171	1.5	mg
Indigotin E132	0.02	mg
Microcrystalline cellulose q.s. to	155.0	mg

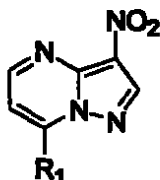
Example 44: oral drops

Compound of Example 28	0.25	g
Propylene glycol	10.0	g
Glycerin	5.0	g
Saccharin sodium	0.1	g
Polysorbate 80	1.0	g
Lemon flavor	0.2	g
Ethanol	25.0	mL
Purified water q.s. to	100.0	mL

CLAIMS

1) - A compound of formula (I):

5



(I)

10

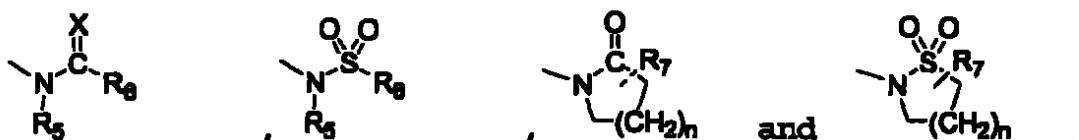
wherein

R_1 is selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, N-oxide-pyridyl, thienyl, furyl, thiazolyl and oxazolyl, each R_1 being optionally substituted with an R_2 group;

15

R_2 is selected from the group consisting of alkyl(C_1-C_6), cycloalkyl(C_3-C_6), alkenyl(C_2-C_6), alkynyl(C_2-C_6), alkoxy(C_1-C_6), CF_3 , CN, SO_2-R_3 , NO_2 , $NH-R_3$, NR_3R_4 , COR_5 , $CONHR_5$, $COOR_5$,

20



R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of alkyl(C_1-C_6), cycloalkyl(C_3-C_6), aryl and heteroaryl;

25

R_5 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl(C_1-C_6), alkenyl(C_2-C_6), alkynyl(C_2-C_6) and cycloalkyl(C_3-C_6);

R_6 is selected from the group consisting of alkyl(C_1-C_6), cycloalkyl(C_3-C_6), alkoxy(C_1-C_6), NH-alkyl(C_1-C_6), N(dialkyl(C_1-C_6)), alkyl(C_1-C_6)-O-alkyl(C_1-C_6), alkyl(C_1-C_6)-NH-alkyl(C_1-C_6), alkyl(C_1-C_6)-N(dialkyl(C_1-C_6)),

30

phenyl, monosubstituted phenyl, furyl, thienyl, thiazolyl and pyridyl;

R_7 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl(C_1-C_6), cycloalkyl(C_3-C_6), aryl and substituted or unsubstituted heteroaryl;

R_8 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl(C_1-C_6), CF_3 , CN, $CO-R_9$ and SO_2-R_9 ;

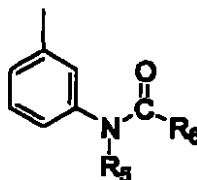
R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl(C_1-C_6), phenyl, substituted phenyl and substituted or unsubstituted heteroaryl;

X is O, S or NR_{10} ; and

n is an integer 1, 2 or 3;

and their pharmaceutically acceptable salts.

2) - A compound according to claim 1, wherein R_1 is



and wherein R_8 and R_9 are as described for formula (I).

3) - A compound according to claim 2, wherein R_8 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, cyclopropyl and 2-propynyl; and R_9 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, phenyl and 4-methoxy-phenyl.

4) - A compound according to claim 1, wherein R_1 is



and wherein R_5 and R_6 are as described for formula (I).

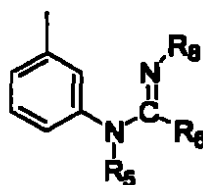
5

5) - A compound according to claim 4, wherein R_5 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, cyclopropyl and 2-propynyl; and R_6 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, phenyl and 4-methoxy-phenyl

10

6) - A compound according to claim 1, wherein R_1 is

15



and wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined for formula (I).

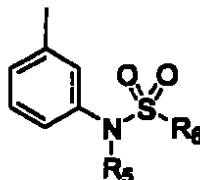
20

7) - A compound according to claim 6, wherein R_5 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, cyclopropyl and 2-propynyl; R_6 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, phenyl and 4-methoxy-phenyl; and R_8 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl and CN.

25

8) - A compound according to claim 1, wherein R_1 is

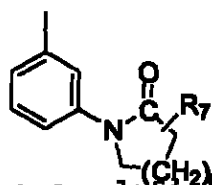
30



and wherein R_3 and R_4 are as defined for formula (I).

9) - A compound according to claim 8, wherein R_3 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, cyclopropyl and 2-propynyl; and R_4 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, phenyl and 4-methoxy-phenyl.

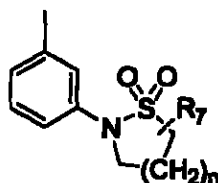
10) - A compound according to claim 1, wherein R_1 is



and wherein n and R_7 are as defined for formula (I).

11) - A compound according to claim 10, wherein n is 1 and R_7 is hydrogen.

12) - A compound according to claim 1, wherein R_1 is



and wherein n and R_7 are as defined for formula (I).

13) - A compound according to claim 12, wherein n is 1 and R_7 is hydrogen.

14) - A compound according to claim 1, wherein R_1 is selected from the group consisting of phenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-

trifluoromethylphenyl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl.

15) - A compound according to claims 2 and 3, wherein said compound is selected from the group consisting of:

N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide;

10 N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide;

N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-acetamide;

N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-acetamide; and

15 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(2-propynyl)-acetamide.

16) - A compound according to claims 8 and 9, wherein said compound is selected from the group consisting of:

N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide;

N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;

25 N-ethyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide;

N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide;

30 N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;

N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-4-methoxy-benzenesulfonamide;

- N-methyl-N-[3-(3-nitr -pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide;
- N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-benzenesulfonamide;
- 5 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-benzenesulfonamide;
- N-methyl-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-4-benzenesulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-methanesulfonamide;
- 10 N-(n-butyl)-N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-methanesulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(prop-2-ynyl)-methanesulfonamide;
- 15 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-ethanesulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-ethyl)-ethanesulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-prop-2-ynyl)-propane-2-sulfonamide;
- 20 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-methyl-ethanesulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-butyl)-ethanesulfonamide;
- 25 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-methyl-propane-2-sulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-ethyl-propane-2-sulfonamide;
- N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-butyl)-propane-2-sulfonamide; and
- 30 N-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-N-(n-propyl)-propane-2-sulfonamide.

17) - A compound according to claims 10 and 11, wherein said compound is 1-[3-(3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-phenyl]-pyrrolidin-2-one.

5 18) - A compound according to claims 12 and 13, wherein said compound is 7-(3-(2-isothiazolydiny-1,1-dioxide)-phenyl)-3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.

19) - A compound according to claim 14, wherein said compound is selected from the group consisting of:

3-nitro-7-phenyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

3-nitro-7-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

3-nitro-7-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

3-nitro-7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

7-furan-2-yl-3-nitro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

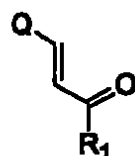
3-nitro-7-thiophen-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

3-nitro-7-pyridin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

3-nitro-7-pyridin-3-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine; and

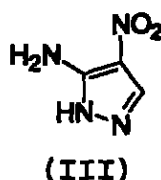
3-nitro-7-pyridin-4-yl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine;

20) - A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, comprising reacting intermediate (II):



(II)

wherein R_1 is as defined for (I) and Q is an appropriate leaving group selected from the group consisting of N(dialkyl(C_1-C_6)), alkylthio(C_1-C_6) and alkoxy(C_1-C_6), with 4-nitro-2H-pyrazol-3-ylamine (III):



and alternatively, treatment of the compounds of claim 1, in the form of free base, with an acid to form a salt thereof.

21) - A process according to claim 20, comprising utilizing the intermediate of formula (II) where Q is selected from the group consisting of dimethylamino, methylthio and methoxy.

22)- A method for treating or preventing diseases associated with $GABA_A$ receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

23) A method for treating or preventing diseases associated with α_1 - $GABA_A$ receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

24)- A method for treating or preventing diseases associated with α_2 - $GABA_A$ receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

25) - A method for treating or preventing anxiety in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

5

26) - A method for treating or preventing epilepsy in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

10

27) - A method for treating or preventing sleep disorders in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

15

28) - A method for treating or preventing insomnia in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

20

29) - A method for inducing sedation-hypnosis in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

25

30) - A method for inducing anesthesia in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

30

31) - A method for modulating the necessary time to induce sleep and its duration in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

25

32) - A method for inducing muscle relaxation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

5 33) - A composition comprising a compound of claim 1 in association with a therapeutically inert carrier.

10 34) - The use of a compound of claim 1 for preparing a medicament for treating or preventing diseases associated with GABA_A receptor modulation.

C 35) - The use of claim 33 wherein the diseases are associated with α_1 -GABA_A or α_2 -GABA_A receptor modulation.

15 36) - The use of a compound of claim 1 for preparing a medicament for treating or preventing anxiety, epilepsy, sleep disorders, insomnia, for inducing sedation-hypnosis, anesthesia or muscle relaxation or for modulating the necessary time to include sleep and its duration.

20

C

39

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/22
//(C07D487/04,239:00,231:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 264 773 A (AMERICAN CYANAMID CO) 27 April 1988 (1988-04-27) claim 1	1-36
A	US 5 538 977 A (DUSZA JOHN P ET AL) 23 July 1996 (1996-07-23) claim 1	1-36
A	DE 43 33 705 A (EGE GUENTER PROF DR) 6 April 1995 (1995-04-06) claim 1	1-36
A	GB 1 412 017 A (ICN PHARMACEUTICALS) 29 October 1975 (1975-10-29) claim 1	1-36
	— / —	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 2004

Date of mailing of the international search report

30/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wörth, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 101 53 344 A (GRUENENTHAL GMBH ; UNIVERSITEIT LEIDEN LEIDEN (NL)) 15 May 2003 (2003-05-15) claim 1	1-36
A	WO 00/59908 A (DU PONT PHARM CO) 12 October 2000 (2000-10-12) claim 1	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008207

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 25-32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008207

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0264773	A	27-04-1988	US 4847256 A 11-07-1989
			AU 601498 B2 13-09-1990
			AU 7980087 A 21-04-1988
			DK 539087 A 17-04-1988
			EP 0264773 A1 27-04-1988
			FI 874547 A ,B, 17-04-1988
			FI 89487 B 30-06-1993
			HU 47276 A2 28-02-1989
			HU 203103 B 28-05-1991
			IE 872773 L 16-04-1988
			IL 84214 A 13-05-1993
			JP 63183584 A 28-07-1988
			NO 874302 A ,B, 18-04-1988
			NO 903284 A ,B, 18-04-1988
			NZ 222179 A 29-01-1991
			PH 25298 A 30-04-1991
			PT 85936 A ,B 01-11-1987
			ZA 8707760 A 20-04-1988
			MX 9202909 A1 30-06-1992
			PH 25685 A 04-09-1991
			US 4963553 A 16-10-1990
			US 5126340 A 30-06-1992
			US 5219857 A 15-06-1993
US 5538977	A	23-07-1996	NONE
DE 4333705	A	06-04-1995	DE 4333705 A1 06-04-1995
GB 1412017	A	29-10-1975	US 3925385 A 09-12-1975
			AT 331800 B 25-08-1976
			AT 1041572 A 15-12-1975
			AU 4913372 A 23-05-1974
			BE 792533 A1 08-06-1973
			BG 22401 A3 20-02-1977
			CA 989832 A1 25-05-1976
			CH 603652 A5 31-08-1978
			DD 104530 A5 12-03-1974
			DE 2257547 A1 14-06-1973
			ES 409341 A1 01-12-1976
			FR 2162634 A1 20-07-1973
			HU 168530 B 28-05-1976
			IE 37189 B1 25-05-1977
			IL 40895 A 31-12-1976
			JP 48064097 A 05-09-1973
			LU 66597 A1 15-03-1973
			MC 959 A 07-12-1973
			NL 7216539 A 13-06-1973
			NO 137012 B 05-09-1977
			RO 62762 A1 15-05-1978
			SE 398751 B 16-01-1978
			ZA 7208388 A 25-07-1973
DE 10153344	A	15-05-2003	DE 10153344 A1 15-05-2003
			BR 0208244 A 02-03-2004
			CA 2440760 A1 19-09-2002
			CZ 20032474 A3 17-12-2003
			WO 02072585 A2 19-09-2002
			EP 1368355 A2 10-12-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008207

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10153344	A	NO 20034031 A	21-10-2003
		SK 11542003 A3	07-07-2004
		US 2004127508 A1	01-07-2004
WO 0059908	A	12-10-2000	
		AU 4203500 A	23-10-2000
		WO 0059908 A2	12-10-2000
		US 2003139426 A1	24-07-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



47 42

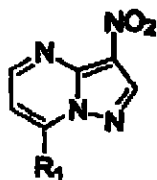
(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de febrero de 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/014596 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 25/22 // (C07D 487/04, 239:00, 231:00)
- (21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP2004/008207
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
22 de julio de 2004 (22.07.2004)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
200301747 24 de julio de 2003 (24.07.2003) ES
200401696 12 de julio de 2004 (12.07.2004) ES
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): FERRER INTERNACIONAL, S.A. [ES/ES]; Gran Via Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES).
- (72) Inventores; e
- (73) Inventores/solicitantes (solo para US): ANGLADA, Luis [ES/ES]; Bruch, 111, E-08009 Barcelona (ES). PALOMER, Albert [ES/ES]; Almelra 23, E-08014 Barcelona (ES). PRINCEP, Marta [ES/ES]; Ventura Plaja 30-32, E-08028 Barcelona (ES). GUGLIETTA, Antonio [ES/ES]; Monistrol, 12, E-08970 Sant Joan Despi (ES)
- (74) Agente: RETSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER (GBR); Stammwartstr. 4, 81679 München (DE).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MAMD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicado:
— con el informe de búsqueda internacional.
- Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: 7-SUSTITUIDO 3-NITRO-PIRAZOLO [1, 5-A] PIRIMIDINAS



(I)

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I): en donde R¹ es como se define en las reivindicaciones. Los compuestos tienen afinidad específica por el receptor de GABA_A, y por lo tanto son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades moduladas por los receptores de α₁- y α₂-GABA_A.

43

3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS**Sector Técnico**

5

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

Antecedentes de la invención

15

El receptor GABA-A (ácido gama-aminobutírico_A) 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.

30

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

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 $\alpha 1$.

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).

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.

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

44

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 (Zopiclona), 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 Ocinaplón,

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.

5 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
10 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.

15 En los documentos de patente US 4.626.538, US 6.399.621 y EP 129.847 se proponen pirazolo[1,5-a]pirimidinas hipnóticas. Estas patentes corresponden al Zaleplón, al Indiplón y al Ocinaplón respectivamente.

20 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
25 pueden inducir dependencia.

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

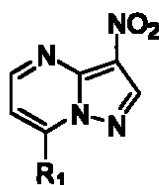
30 Para ello, la presente invención se centra en nuevas 3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituidas activas

Vf

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

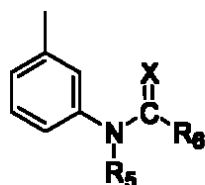
La presente invención se refiere a las nuevas 3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituidas de fórmula general (I):



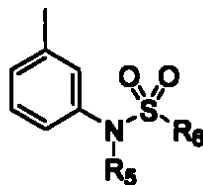
(I)

donde

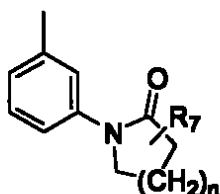
R₁ se selecciona entre fenil, piridil, pirimidinil, triazinil, N-óxido-piridil, tienil, furanil, tiazolil y oxazolil, estando cada R₁ opcionalmente sustituido con un grupo R₂;



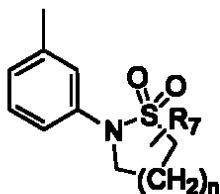
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

;

fenil, 2-trifluorometilfenil, 3-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, furan-2-il, tiofen-2-il, piridin-2-il, piridin-3-il y piridin-4-il.

5

Más concretamente, en (i) y (ii) R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; y R_6 se seleccionada entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-fenil;

10

en (iii) y (iv) R_7 es hidrógeno y n es 1; cuando X es NR_8 , R_8 se selecciona de hidrógeno, metil y CN.

15

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 piválico, el

20

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

Los compuesto preferidos de la presente invención se muestran a continuación:

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

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

10 N- [3- (3-nitro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-7-il) -fenil] -N- (n-
propil) -acetamida;

N- (n-butil) -N- [3- (3-nitro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-7-il) -
fenil] -acetamida;

15 N- [3- (3-nitro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-7-il) -fenil] -N- (2-
propinil) -acetamida;

3-nitro-7-fenil-pirazolo [1,5-a] pirimidina;

3-nitro-7- (2-trifluorometil-fenil) -pirazolo [1,5-a]
pirimidina;

3-nitro-7- (3-trifluorometil-fenil) -pirazolo [1,5-a]
20 pirimidina;

3-nitro-7- (4-trifluorometil-fenil) -pirazolo [1,5-a]
pirimidina;

7-furan-2-il-3-nitro-pirazolo [1,5-a] pirimidina;

3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo [1,5-a] pirimidina;

25 3-nitro-7-piridin-2-il-pirazolo [1,5-a] pirimidina;

3-nitro-7-piridin-3-il-pirazolo [1,5-a] pirimidina;

3-nitro-7-piridin-4-il-pirazolo [1,5-a] pirimidina;

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

30 N-etil-N- [3- (3-nitro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-7-il) -
fenil] -4-met xi-bencenosulfonamida;

- N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-bencenosulfonamida;
- N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-metansulfonamida;
- 5 N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-4-metoksi-bencenosulfonamida;
- N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-
propil)-4-metoksi-bencenosulfonamida;
- 10 N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-4-metoksi-bencenosulfonamida;
- N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-4-bencenosulfonamida;
- N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-
propil)-bencenosulfonamida;
- 15 N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-4-bencenosulfonamida;c
- N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-
propil)-metansulfonamida;
- N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-metansulfonamida;
- 20 1-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-
pirrolidin-2-ona;
- N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-
(prop-2-inil)-metansulfonamide;
- 25 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pyrimidin-7-il)-fenil]-N-(n-
propil)-etansulfonamida;
- N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-
etil)-etansulfonamida;
- N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pyrimidin-7-il)-fenil]-N-(n-
prop-2-inil)-propan-2-sulfonamida;
- 30

- N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida;
 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida;
 5 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina;
 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida;
 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-
 10 propan-2-sulfonamida;
 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida; y
 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida.

15

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

20

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una
 25 cantidad eficaz de dicho compuesto.

25

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades
 30 relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

30

~~48~~

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 2$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención del

insomni en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

5 Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

10 Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

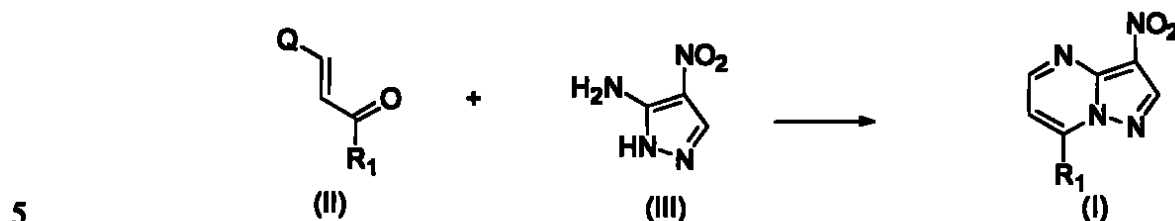
15 Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende
20 administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente
25 aceptables para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
30 fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

49

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



Esquema 1

donde R₁ tiene los valores indicados anteriormente y Q es un grupo saliente adecuado como dimetilamino, metiltio o metoxi. La reacción entre la 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III) y la 1-(aril) o (heteroaril)-2-propen-1-ona (II) adecuadamente sustituida 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 silica gel utilizando acetato de etilo o diclorometano/metanol como eluyente; b) Cristalización en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo, etanol, metanol, etc).

10

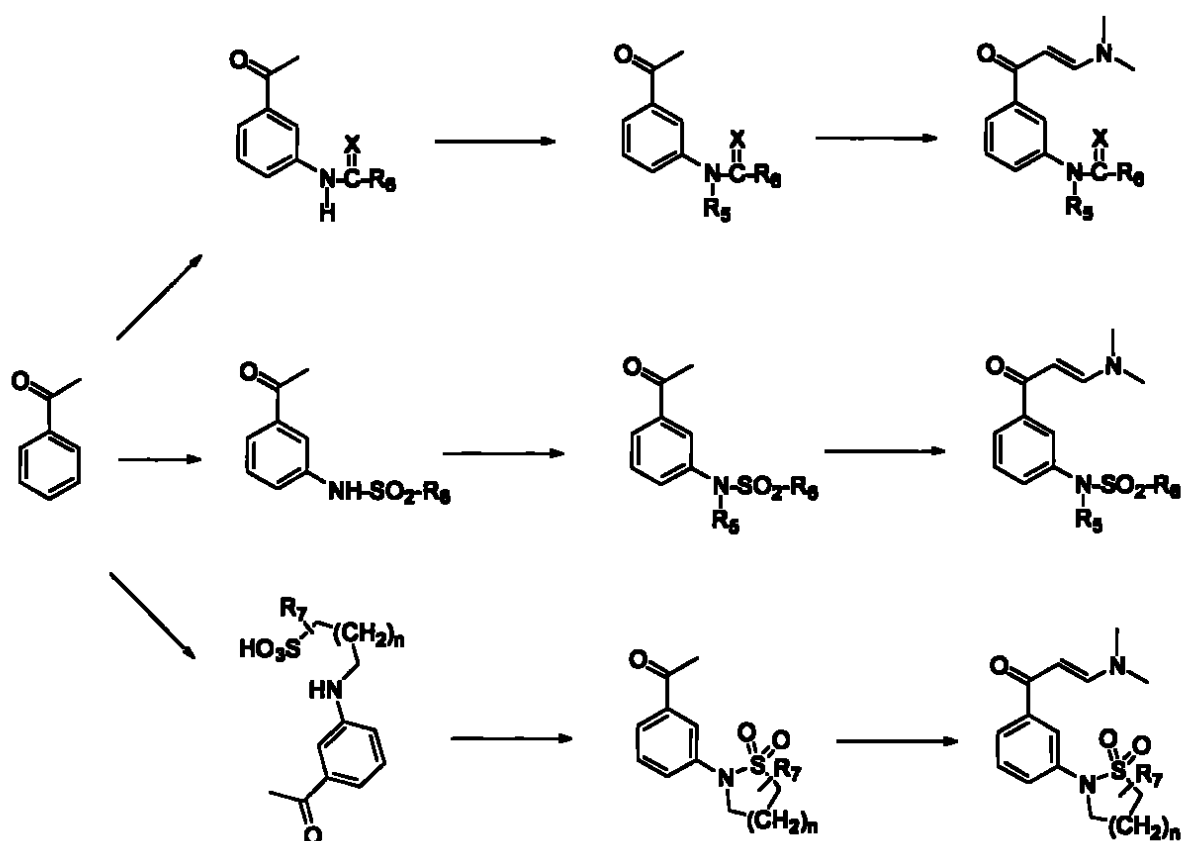
15

20

25

El intermedio de fórmula (II) cuando Q es dimetilamino puede obtenerse por reacción entre la correspondiente

acetofenona y el dimetil acetal de la *N,N*-dimetilformamida o el reactivo de Brederick (*tert*-butoxibis(dimetilamino) metano) según describen 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).
 Específicamente, cuando R_1 corresponde a un grupo arilo sustituido, la secuencia de reacciones para obtener el intermedio de fórmula (II) se muestra en el Esquema 2, teniendo los grupos R_5 y R_6 los significados indicados anteriormente.



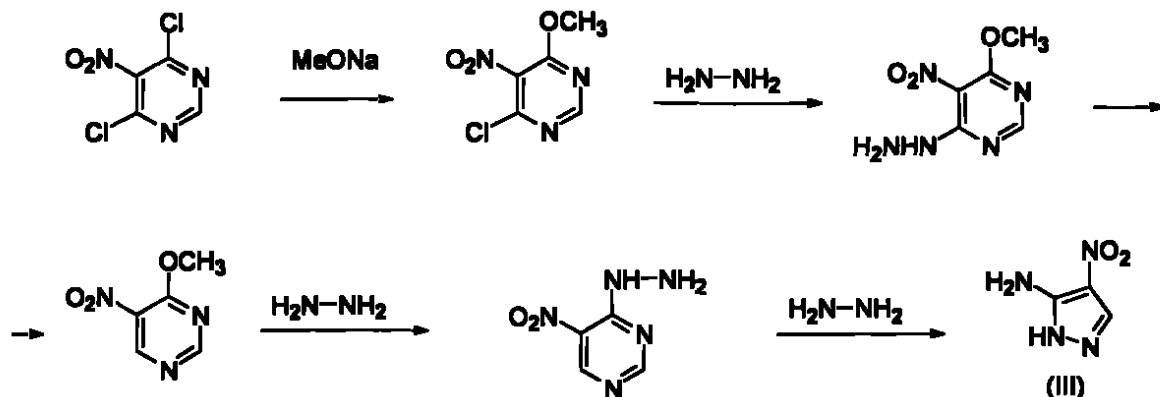
Esquema 2

El intermedio 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III) se obtiene según describen M. E. C. Biffin et al. (J. Chem.

5/50

Soc. (C) 2159-2162, 1968); M. E. C. Biffin et al. (Aust. J. Chem. 26, 1041-1047, 1967); y M. E. C. Biffin et al. (Tetrahedron Lett., 21, 2029-2031, 1967), siguiendo la secuencia de reacciones del Esquema 3.

5



Esquema 3

10 A partir de los compuestos de fórmula general (I) es posible la obtención de sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con los ácidos correspondientes.

15 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.

20

De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención manifiestan sorprendentemente unas actividades farmacológicas tanto *in vitro* como *in vivo* análogas o superiores a los compuestos

25

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

5 insomnio o la anestesia, una inducción de la sedación o una inducción de la relajación muscular.

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

10 manera siguiente.

(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.*

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

20 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. Lameh et al. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000). Los tejidos, una vez pesados, se suspendieron en tampón

25 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

30 y se guardó durante la noche congelado a -80°C. Al día

2451

siguiente, se repitió el proceso hasta resuspenderse el pellet final en una relación 1:10 (P/V).

Para estudiar 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 marcado). 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 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 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 una contador de centelleo Packard modelo Tricarb.

Para el análisis de los resultados se calculó el % de unión específica para cada concentración del compuesto a estudiar según:

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

5 donde,

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

T: totales, cantidad máxima unida del ligando marcado.

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

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

15 obtenidos se ajustaron a una ecuación para ensayos de competición (SigmaPlot, SPSS Inc.) calculándose el valor 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

20 fórmula de Cheng-Prusoff (Y. Cheng y W. H. Prus ff, Biochem. Pharmacol., 22(23), 3099-3108, 1973). Los resultados de estas pruebas se detallan en las Tablas 1 y 2.

25 Tabla 1. Afinidad por la subunidad α_1 del receptor GABA $_A$

Compuesto	K_i (nM)
Ejemplo 1	88.6
Ejemplo 2	96.8
Ejemplo 3	110.0
Ejemplo 5	38.6
Ejemplo 8	623.0

52
57

Ejemplo 15	11.1
Ejemplo 18	28.3
Ejemplo 25	101.7
Ejemplo 28	11.7
Ejemplo 31	48.5
Ejemplo 32	31.0
Ejemplo 34	165.2
Ejemplo 35	41.2
Zaleplon	198.9

Tabla 2. Afinidad por la subunidad α_2 del receptor GABA_A

Compuesto	K _i (nM)	
Ejemplo 1	499.6	
Ejemplo 2	711.4	
Ejemplo 3	680.4	
Ejemplo 5	111.8	
Ejemplo 15	295.8	
Ejemplo 18	988.7	
Ejemplo 25	764.1	
Zaleplon	1302.5	
Compuesto	% Inhibición 10 ⁻⁵ M	% Inhibición 10 ⁻⁶ M
Ejemplo 28	96.4	29.0
Ejemplo 31	81.3	4.2
Ejemplo 32	89.0	21.0
Ejemplo 34	86.9	4.3
Ejemplo 35	91.5	18.9
Zaleplon	78.4	---

5

(b) *Determinación de la actividad predictiva de sedación-hipnosis in vivo.*

Los efectos *in vivo* de estos compuestos 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).

10

Se utilizaron grupos de 5 a 8 rat nes macho CD1 de 22 a 26 g de peso en el momento de la prueba. Los compuestos 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 vehículo. Se cuantificó, mediante un Actisystem DAS16 (Panlab SL), el desplazamiento (número de contajes) realizado por los 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.

Table 3. Determinación de la sedación-hipnosis en ratón

Compuesto	% Inhibición Actividad Motora
Ejemplo 1	77.25
Ejemplo 2	77.25
Ejemplo 3	61.68
Ejemplo 5	79.06
Ejemplo 8	69.08
Ejemplo 18	68.55
Ejemplo 25	61.06
Ejemplo 28	94.19
Ejemplo 31	94.31
Ejemplo 32	91.57
Ejemplo 34	64.23
Ejemplo 35	91.21
Zaleplon	47.17

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

53

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

5 0.52 g (4.06 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
1.057 g (4.06 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
propenil]fenil]-N-etil-acetamida disueltos en 40 ml de
ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8
horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina
10 por destilación a presión reducida y sobre el residuo
resultante se añaden 40 ml de diclorometano y 20 ml de
disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las
dos fases, se lava la fase acuosa con 15 ml de
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con
15 20 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 una coloración amarillenta que pesa 225 mg
(R= 17%) correspondiente a la N-etil-N-[3-(3-nitro-
20 pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida., m.p.
176°-178°C

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.94
(3H, s), 3.82 (2H, q, J= 6.8 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz),
25 7.47(1H, d, J= 7.6 Hz), 7.69 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.91
(1H, s), 7.96 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H,
d, J= 4.4 Hz).

HPLC = 96.5%

30 **Ejemplo 2:** N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-
a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida

0.074 g (0.58 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.160 g (0.58 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-acetamida disueltos en 15 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 20 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 se cromatografía sobre sílica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 37 mg (R= 29%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.95 (3H, s), 3.35 (3H, s), 7.30 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.5 (1H, d J= 7.6 Hz), 7.68 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.93 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 312 (MH⁺)

HPLC = 93%

Ejemplo 3: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-acetamida

0.051 g (0.4 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.1 g (0.4 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-

54

propenil]fenil]-N-(n-propil)-acetamida disueltos en 5 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 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 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 39 mg (R= 20%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-acetamida.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (3H, t, $J= 7.6$ Hz), 1.51 (2H, m), 1.87 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J= 7.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J= 4.4$ Hz), 7.39 (1H, d $J= 7.6$ Hz), 7.61 (1H, t, $J= 7.6$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J= 7.6$ Hz), 8.87 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J= 4.4$ Hz).

HPLC = 80%

Ejemplo 4: N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida

0.067 g (0.52 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.150 g (0.52 mmoles) de N-(n-butil)-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-acetamida disueltos en 5 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 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que se cromatografía sobre silica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 35 mg (R= 19%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 0.82 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.25 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.86 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.4 (1H, d, J = 8 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8 Hz), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8 Hz), 8.73 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 354 (MH⁺)

HPLC = 83%

Ejemplo 5: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(2-propinil)-acetamida

0.079 g (0.62 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.168 g (0.62 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(2-propinil)-acetamida disueltos en 13 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

Xp 55

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 58 mg (R= 28%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)-fenil]-N-(2-propinil)-acetamida

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1.98 (3H, s), 2.25 (1H, s), 2.25 (2H, s) 7.31 (1H, d, $J= 4.4$ Hz), 7.60 (1H, d $J= 7.6$ Hz), 7.71 (1H, t, $J= 7.6$ Hz), 8.01-8.03 (2H, m), 8.83 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J= 4.4$ Hz).

MS (ES) $m/z = 336$ (MH $^+$)

HPLC = 97.7%

Ejemplo 6: 3-nitro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.137 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-fenil-propenona disueltos en 6 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 se cromatografía sobre sílica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 32 mg

(R= 17%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

5 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.62-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.03-8.05 (2H, m), 9.05 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.09 (1H, s).

HPLC = 85%

10 **Ejemplo 7: 3-nitro-7-(2-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina**

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.189 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-(2-trifluorometil-fenil)-propenona disueltos en 6 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 se cromatografía sobre silica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 134 mg (R= 56%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-(2-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 195-197 °C.

56

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (1H, d, $J= 4.8$ Hz), 7.51-7.54 (1H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, d, $J= 4.4$ Hz).

HPLC = 89.4%

5

Ejemplo 8: 3-nitro-7-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

10

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.189 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-(3-trifluorometil-fenil)-propenona disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas.

15

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 se cromatografía sobre sílica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 131 mg ($R= 54.5\%$) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 159-161°C.

25

30

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (1H, d, $J= 4.8$ Hz), 7.77 (1H, t, $J= 7.6$ Hz), 7.91 (1H, d, $J= 7.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J= 7.6$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.02 (1H, d, $J= 4.4$ Hz).

HPLC = 88.5%

Ejemplo 9: 3-nitro-7-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

5

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.189 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-propenona disueltos en 6 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas.

10

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 se cromatografía sobre silica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 168 mg (R= 70%) en forma de un sólido blanco amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 191-193 °C

15

20

25

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.88 (2H, d, J= 8 Hz), 8.12 (2H, d, J= 8 Hz), 8.84 (1H, s), 9.02 (1H, d, J= 4.4 Hz).

HPLC = 86.9%

30

Ejempl 10: 7-furan-2-il-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina

57

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.129 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-furan-2-il-
propenona disueltos en 6 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 se cromatografía sobre sílica gel utilizando
15 diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 152 mg
(R= 85%) en forma de un sólido blanco amarillento que
corresponde a la 7-furan-2-il-3-nitro-pirazolo[1,5-
a]pirimidina. m.p. 235-237 °C.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (1H, dd, J = 4.8 y 1.6 Hz),
7.64 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.26
(1H, d, J = 3.2 Hz), 8.87 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 4.8 Hz).
HPLC = 93.2%

25 **Ejemplo 11:** 3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-
a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.142 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-tiofen-2-il-
30 propenona disueltos en 6 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
 5 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 una
 10 coloración amarillenta que pesa 91 mg (R= 47%) y que corresponde a la 3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 235-237 °C.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (1H, dd, J= 3.6 y 1.2 Hz),
 15 7.56 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J= 5 y 1.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 4 y 1.2 Hz), 8.90 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.91 (1H, s).

MS (ES) m/z = 247 (MH⁺)

HPLC = 93.3%

20

Ejemplo 12: 3-nitro-7-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 25 0.138 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-piridin-2-il-propenona disueltos en 6 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
 30 diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la

2458

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 una coloración amarillenta que pesa 45 mg (R= 24%) y que corresponde a la 3-nitro-7-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (1H, dd, J= 4.8 y 2.4 Hz), 7.98 (1H, t, J= 7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.86 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.89 (1H, s), 8.95 (1H, d, J= 8 Hz), 9.06 (1H, d, J= 4 Hz).

MS (ES) m/z = 242 (MH⁺)

HPLC = 98.4%

Ejemplo 13: 3-nitro-7-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.138 g (0.78 mmoles) de 3-dimetilamino-1-piridin-3-il-propenona disueltos en 6 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 una coloración amarillenta que pesa 99 mg (R= 47%) y que corresponde a la 3-nitro-7-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 302-303 °C.

5

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.65-7.69 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.81 (1H, dd, $J = 4.8$ y 1.6 Hz), 9.01 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.11 (1H, s), 9.16 (1H, dd, $J = 2.4$ y 0.8 Hz).

10

HPLC = 94.1%

Ejemplo 14: 3-nitro-7-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

15

0.105 g (0.82 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.144 g (0.82 mmoles) de 3-dimetilamino-1-piridin-4-il-propenona disueltos en 8 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 se cromatografía sobre sílica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 68 mg (R= 34%) en forma de un sólido amarillento que corresponde a la 3-nitro-7-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina. m.p. 241-244 °C

20

25

30

60 59

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.7 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.98-8.00 (2H, m), 8.84-8.86 (2H, m), 9.10 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 9.11 (1H, s).

5 MS (ES) $m/z = 242$ (MH $^+$)

HPLC = 83.6 %

Ejemplo 15: N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida

10

0.0086 g (0.068 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.02 g (0.068 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-metansulfonamida disueltos en 1.5 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 una coloración amarillenta que pesa 15 mg (R= 61%) correspondiente a la N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

15

20

25

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.23 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.83 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.67 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.98

30

(1H, d, J= 7.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 362 (MH⁺)

HPLC = 92.1%

5

Ejemplo 16: N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida

0.1 g (0.79 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 10 0.305 g (0.068 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-4-metoxi-bencenosulfonamida
 disueltos en 5 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
 15 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
 20 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 una
 coloración amarillenta que pesa 117 mg (R= 33%)
 correspondiente a la N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo [1,5-
 25 a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida. m.p.
 209-211 °C.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.00 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.59
 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.83 (1H, s), 7.10-7.13 (2H, m),
 30 7.35(1H, d, J= 7.6 Hz), 7.54-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, d,

6/60

J= 4.4 Hz), 7.62 (1H, t, J= 8 Hz), 7.78 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 8 Hz), 9.05 (1H, d, J= 4.4 Hz) 9.06 (1H, s).
HPLC = 90.4%

5 Ejemplo 17: N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida

0.121 g (0.958 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.340 g (0.958 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
10 propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida disueltos en 5
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
15 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
20 conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo
da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 150 mg
(R= 38%) correspondiente a la N-etil-N-[3-(3-nitro-
pirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida.
m.p. 189-191 °C.

25

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.01 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.62
(2H, q, J= 7.2 Hz), 7.36(1H, d, J= 7.2 Hz), 7.57 (1H, d,
J= 4.8 Hz), 7.60-7.64 (5H, m) 7.71-7.73 (1H, m), 7.76 (1H,
s), 8.00 (1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz),
30 9.07 (1H, s).
HPLC = 98.9%

Ejemplo 18: N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida

5 0.076 g (0.60 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 0.160 g (0.60 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
 propenil]fenil]-N-metil-metansulfonamida disueltos en 5 ml
 de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8
 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina
 10 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 etilo
 da un sólido de coloración amarillenta que pesa 107 mg (R=
 54%) correspondiente a la N-metil-N-[3-(3-nitro-
 20 pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s),
 7.31 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.64-7.65 (2H, m), 7.91-7.93 (1H,
 m), 8.08 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.99 (1H, d, J= 4.8 Hz).

25 MS (ES) m/z = 348 (MH⁺)

HPLC = 91.7%

Ejemplo 19: N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]
 pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida

30

61

0.049 g (0.38 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.160 g (0.52 mmoles) de N-(n-butil)-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-4-metoxi-benceno-
sulfonamida disueltos en 5 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 una
coloración amarillenta que pesa 90 mg (R= 49%) y que
corresponde a la N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-
a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-benceno-sulfonamida.
m.p. 189-190 °C.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.82 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.26-1.33 (4H, m), 3.54 (2H, t, J= 6.4 Hz), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.35 (1H, d J= 7.2 Hz), 7.54 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.58 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.62 (1H, t, J= 8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 7.2 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.05 (1H, s).

MS (ES) m/z = 482 (MH⁺)

HPLC = 98.4%

Ejemplo 20: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-bencenosulfonamida

0.067 g (0.52 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.210 g (0.52 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-bencenosulfonamida disueltos en 5 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 una coloración amarillenta que pesa 139 mg (R= 57%) y que corresponde a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-benceno-sulfonamida. m.p. 184-185 °C.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.32-1.37 (2H, m), 3.50 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.36 (1H, d J= 7.2 Hz), 7.53 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.58 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.62 (1H, t, J= 8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz), 9.05 (1H, s).
MS (ES) m/z = 468 (MH+)
HPLC = 98.9 %

Ejemplo 21: N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida

63 62

0.027 g (0.21 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.80 g (0.21 mmoles) de N-metil-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-
oxo-2-propenil]fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida

disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a
5 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 una
15 coloración amarillenta que pesa 50 mg (R= 53%) en forma de
un sólido blanco amarillento que corresponde a la N-metil-
N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-
metoxi-bencenosulfonamida. m.p. 205-206 °C

20 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.15 (3H, s), 3.83 (3H, s),
7.11 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.36 (1H, d J= 7.2 Hz), 7.49 (2H,
d, J= 6.8 Hz), 7.59 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.60 (1H, t, J=
7.8 Hz), 7.84 (1H, s), 7.96(1H, d, J= 7.6 Hz), 9.04 (1H,
d, J= 4.4 Hz), 9.07 (1H, s).

25 MS (ES) m/z = 440 (MH⁺)

HPLC = 97%

Ejemplo 22: N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]
30 pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida

0.103 g (0.80 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 0.31 g (0.52 mmoles) de N-(n-butil)-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-bencenosulfonamida
 disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a
 5 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 una
 15 coloración amarillenta que pesa 185 mg (R= 51%) y que
 corresponde a la N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]
 pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida. m.p. 159-
 160°C.

20 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.82 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.26-
 1.33 (4H, m), 3.57 (2H, t, J= 6.4 Hz), 7.38 (1H, d J= 8
 Hz), 7.55 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.59-7.63 (5H, m), 7.70-7.72
 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 8 Hz), 9.03 (1H,
 d, J= 4.8 Hz), 9.05 (1H, s).
 25 MS (ES) m/z = 452 (MH+)
 HPLC = 100%

Ejemplo 23: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
 fenil]-N-(n-propil)-bencenosulfonamida

63

0.117 g (0.91 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.340 g (0.91 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
propenil]fenil]-N-(n-propil)-bencenosulfonamida disueltos
en 5 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 una coloración amarillenta que pesa 154 mg
(R= 39%) y que corresponde a la N-[3-(3-nitro-
pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-
bencenosulfonamida. m.p. 154-156°C.

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.84 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.3-
1.39 (2H, m), 3.53 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.38 (1H, d J= 8
Hz), 7.56 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.60-7.64 (5H, m), 7.71-7.74
(1H, m), 7.75 (1H, s), 8.00 (1H, d, J= 8.4 Hz), 9.04 (1H,
d, J= 4.8 Hz), 9.06 (1H, s).

MS (ES) m/z = 438 (MH $^+$)

HPLC = 100%

Ejemplo 24: N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-
a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida

0.78 g (0.61 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.21 g (0.52 mmoles) de N-metil-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-

5 oxo-2-propenil]fenil]-bencenosulfonamida disueltos en 5 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
 10 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
 15 magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad
 conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo
 da un sólido de una coloración amarillenta que pesa 108 mg
 (R= 43%) en forma de un sólido blanco amarillento que
 corresponde a la N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-
 20 a]pirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida. m.p. 177-179
 °C.

20 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.19 (3H, s), 7.39 (1H, d, J= 8 Hz), 7.57-7.63 (6H, m), 7.71 (1H, t, J= 6.8 Hz), 7.82
 (1H, s), 7.95 (1H, d, J= 8 Hz), 9.04 (1H, d, J= 4.8 Hz),
 9.07 (1H, s).

MS (ES) m/z = 409 (MH⁺)

HPLC = 98.2%

25 **Ejemplo 25:** N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
 fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida

30 0.078 g (0.61 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 0.19 g (0.61 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
 propenil]fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida disueltos en
 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo

64

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 una coloración amarillenta que pesa 118 mg (R= 53%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida. m.p. 165-167°C

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.42-1.47 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.68 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.05-8.08 (1H, m), 8.09 (1H, s), 9.10 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.14 (1H, s).
MS (ES) m/z = 376 (MH+)
HPLC = 98.3%

Ejemplo 26: N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida

0.079 g (0.61 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.20 g (0.61 mmoles) de N-(n-butil)-N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-metansulfonamida disueltos en 5 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 una coloración amarillenta que pesa 135 mg (R= 56%) correspondiente a la N-(n-butil)-N-[3-(3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

m.p. 153-155°C

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.28-1.39 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.68 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.71 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.01-8.06 (1H, m), 8.07 (1H, s), 9.07 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.09 (1H, s).

MS (ES) m/z = 390 (MH⁺)

HPLC = 95.1%

Ejemplo 27: 1-[3-(3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.202 g (0.78 mmoles) de 1-[3-(3-dimetilamino-acrililoil)-fenil]-pirrolidin-2-ona disueltos en 8 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 se cromatografía sobre silica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y obteniéndose 73 mg (R= 29%) en forma de un sólido amarillento que corresponde a la 1-[3-(3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona. m.p. 226-228°C.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 2.21-2.25 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J= 8$ Hz), 3.94 (2H, t, $J= 7.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J= 4.4$ Hz), 7.6 (1H, t, $J= 8$ Hz), 7.72-7.77 (2H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.97 (1H, d, $J= 4.4$ Hz).

MS (ES) $m/z = 324$ (MH $^+$)

HPLC = 100%

Ejemplo 28: N-[3-(3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(prop-2-inil)-metansulfonamida

0.042 g (0.33 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.1 g (0.33 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-prop-2-inil)-metansulfonamida disueltos en 5 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 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 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 se obtienen

62 mg (R= 51%) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(prop-2-inil)-metansulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.55 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.11 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.31 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.67 (1H, t, J= 8 Hz), 7.89-7.92 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 8.83 (1H, s), 9 (1H, d, J= 4.4 Hz).
MS (ES) m/z = 372 (MH+)
HPLC = 88.5%

10 **Ejemplo 29:** N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-etansulfonamida

0.028 g (0.26 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.07 g (0.26 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-propil)-etansulfonamida disueltos en 15 5 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 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas 20 las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 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 se obtienen 25 24 mg (R= 29%) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(propil)-etansulfonamida como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.42 (3H, T, J= 7.6 Hz), 1.54-1.60 (2h, m), 3.06-3.12 (2H, q, J=

7.6 Hz), 3.74 (2H, T, J= 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.06-8.07 (1H, m), 8.83 (1H, s), 8.98-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 390 (MH+)

5 HPLC = 96.1%

Ejemplo 30: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida

10 0.029 g (0.23 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.07 g (0.23 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
propenil]fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida disueltos en 5
ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante
8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se
15 elimina por destilación a presión reducida y sobre el
residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml
de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas
las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5
20 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 se obtienen
24 mg (R= 25%) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-
7-il)-fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida como un sólido
25 amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.4
(6H, d, J= 7.2 Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, t, J= 6.8 Hz),
7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.97 (1H,
m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.98-8.99 (1H, d, J=
30 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 376 (MH+)

HPLC = 96.4%

Ejemplo 31: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-prop-2-inil)-propan-2-sulfonamida

5 0.048 g (0.37 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina and
0.125 g (0.37 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
propenil]fenil]-N-(n-prop-2-inil)-propan-2-sulfonamida
disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a
10 reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el
disolvente se elimina por destilación a presión reducida y
sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de
diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonat
sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa
15 con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se
lavan con 5 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 acetat
de etilo se obtienen 37 mg (R= 25%) de N-[3-(3-nitro-
20 pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-prop-2-inil)-
propan-2-sulfonamida como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (6H, d, J= 6.4 Hz), 2.43
(1H, s), 3.44-3.5 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.31 (1H, d, J=
25 4.8 Hz), 7.65 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.80-7.82 (1H, m), 7.99
(1H, d, J= 7.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.99 (1H, d,
J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 400 (MH⁺)

HPLC = 100%

30 **Ejemplo 32:** N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-N-metil-etansulfonamida

68 69

0.043 g (0.34 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina and
0.1 g (0.34 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
propenil]fenil]-N-metil-etansulfonamida disueltos en 5 ml
5 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 4 ml de diclorometano y 5 ml de
disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las
10 dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5
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 se obtienen
15 38 mg (R= 31%) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-
7-il)-fenil]-N-(metil)-etansulfonamida como un sólido
amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.11
(2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.44 (3H, s), 7.3 (1H, d, $J = 4.4$ Hz),
20 7.59-7.67 (2H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m),
8.83 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

MS (ES) $m/z = 362$ (MH $^+$)

HPLC = 96.1%

25 **Ejemplo 33:** N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-
fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida

0.026 g (0.21 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.07 g (0.21 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
30 propenil]fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida disueltos en 5
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 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 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 se obtienen 34 mg (R= 41) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida como un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.34-1.43 (5H, m), 1.49-1.52 (2H, m), 3.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

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

HPLC = 99.1%

Ejemplo 34: 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.043 g (0.34 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.1 g (0.34 mmoles) de 3-dimetilamino-1-[3-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-fenil]-propenona disueltos en 5 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 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de

diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 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 se obtienen 64 mg (R= 52%) de 7-[3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil]-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidine como un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.47-2.51 (2H, m), 3.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8 Hz), 7.7 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.78-7.81 (2H, m), 9.1 (1H, d, J = 4 Hz), 9.14 (1H, s).

MS (ES) m/z = 360 (MH $^+$)

HPLC = 86.9%

Ejemplo 35: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida

0.062 g (0.48 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.15 g (0.48 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida disueltos en 5 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 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a 122 mg (R= 67) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-

7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamide como un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (6H, d, J= 7.2 Hz), 3.36-3.341 (1H, m), 3.46 (3H, s), 7.3 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.97-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 91.6%

10

Ejemplo 36: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida

0.067 g (0.52 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 15 0.17 g (0.52 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida disueltos en 5 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
 20 residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
 25 La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo se obtienen 97 mg (R= 47%) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida como un sólido amarillo.

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.4 (6H, d, J= 7.2 Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, t, J= 6.8 Hz),

~~70~~ 69

7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.98-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 390 (MH+)

5 HPLC = 93.9%

Ejemplo 37: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida

10 0.032 g (0.26 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.09 g (0.26 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]-fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida disueltos
en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo
durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente
15 se elimina por destilación a presión reducida y sobre el
residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml
de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas
las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5
20 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 se obtienen
49 mg (R= 46%) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida como un sólido
25 amarillo.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 0.89(3H, t, J= 7.6 Hz), 1.36 (2H, m), 1.40 (2H, d, J= 6.8 Hz), 1.51 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.80 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.09(1H, m), 8.82 (1H, s),
30 8.89 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 418 (MH+)

HPLC = 100%

Ejemplo 38: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida

5 0.064 g (0.50 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 0.17 g (0.50 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
 propenil]fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida disueltos
 en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo
 durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente
 10 se elimina por destilación a presión reducida y sobre el
 residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml
 de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas
 las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de
 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5
 15 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 se obtienen
 116 mg (R= 57%) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-
 7-il)-fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida como un
 20 sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.4
 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.53-1.58 (2H, m), 3.26-3.29 (1H, m),
 3.76 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.63-7.65
 (2H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.82 (1H, s).

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

HPLC = 94.5%

30

Ejemplo 39: Comprimidos de 5 mg

7/90

Compuesto del Ejemplo 1	5.0	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

Ejemplo 40: Cápsulas de 10 mg

Compuesto del Ejemplo 1	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 41: Gotas orales

Compuesto del Ejemplo 1	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
Etanol	25.0	mL
Agua purificada c.s.h.	100.0	mL

Ejemplo 42: Comprimidos de 2.5 mg

Compuesto del Ejemplo 28	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

5 Ejemplo 43: Cápsulas de 5 mg

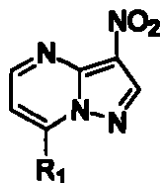
Compuesto del Ejemplo 28	5.0	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Crospovidona	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Laurilsulfato sódico	1.5	mg
Lactosa	77.0	mg
Gelatina	28.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Indigotina E132	0.02	mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0	mg

Ejemplo 30: Gotas orales

Compuesto del Ejemplo 28	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

REIVINDICACIONES

1) - Un compuesto de formula (I):

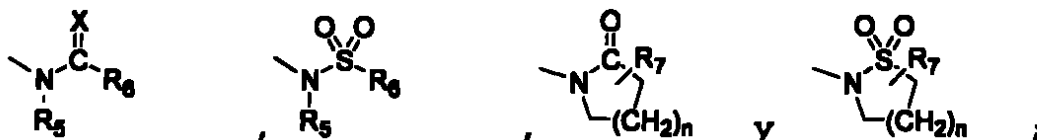


(I)

10 donde

R_1 se selecciona entre fenil, piridil, pirimidinil, triazinil, N-óxido-piridil, tienil, furanil, tiazolil y oxazolil, estando cada R_1 opcionalmente sustituido con un grupo R_2 ;

15 R_2 se selecciona entre alquil(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_6), alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6), CF_3 , CN, SO_2-R_3 , NO_2 , $NH-R_3$, NR_3R_4 , COR_5 , $CO-NHR_5$, $COOR_5$,



20 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente entre alquil(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_6), aril y heteroaril;

R_5 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);

R_6 se selecciona entre alquil(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_6), alcoxi(C_1-C_6), NH -alquil(C_1-C_6), N (dialquil(C_1-C_6)),
25 alquil(C_1-C_6)- O -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, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

R_7 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_6), aril y heteroaril sustituido o no;

92
~~24~~

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6), CF_3 , CN, $CO-R_5$ y SO_2-R_5 ;

R_5 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6), fenil, fenil sustituido y heteroaril sustituido o no;

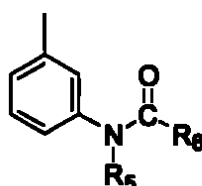
5 X es O, S o NR_6 ; y

n es un entero de 1 a 3 inclusive;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 es:

10



15

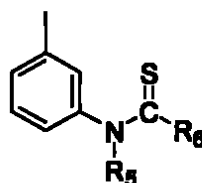
y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

3) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; y R_6 se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-fenil.

20

4) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 es:

25



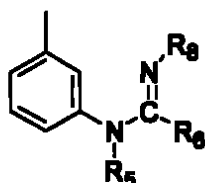
y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

30

5) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; y R_6 se

selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-fenil

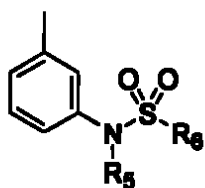
5 6) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 es:



10 y donde R_5 , R_6 y R_8 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

7) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; R_6 se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-met xi-fenil; y R_8 se selecciona entre hidrógeno, metil y CN.

8) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 es:

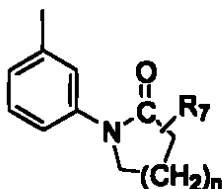


y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

25 9) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, ciclopropil y 2-propinil; y R_6 se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil, fenil y 4-metoxi-fenil.

30 10) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 es:

7/ 93



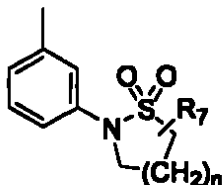
5

y donde n y R, tienen los significados definidos en la fórmula (I).

11) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde n es 1 y R, es hidrógeno.

10

12) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₁ es:



15

y donde n y R, tienen los significados definidos en la fórmula (I).

13) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 donde n es 1 y R, es hidrógeno.

20

14) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₁ se selecciona entre fenil, 2-trifluorometilfenil, 3-trifluorometilfenil, 4-trifluorometilfenil, furan-2-il, tiofen-2-il, piridin-2-il, piridin-3-il y piridin-4-il.

25

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

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

30

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

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-acetamida;

N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-acetamida; y

5 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(2-propinil)-acetamida.

16) - Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 9, donde dicho compuesto se
10 selecciona entre el grupo consistente en:

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

N-etil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;

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

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

20 N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-4-metoxi-bencenosulfonamida;

N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;

25 N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-bencenosulfonamida;

30 N-metil-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-4-bencenosulfonamida;

74

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida;

N-(n-butil)-N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

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

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-etansulfonamida;

10 N-[3-(3-nitro-prazolo[1,5-a]primidin-7-il)-fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida;

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

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

15 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-etanesulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida;

20 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida; y

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida.

25 17) - Un compuesto según las reivindicaciones 10 y 11, donde dicho compuesto es 1-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona.

30 18) - Un compuesto según las reivindicaciones 12 y 13, donde dicho compuesto es 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

19) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo consistente en:

3-nitro-7-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

5 3-nitro-7-(2-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-nitro-7-(3-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

10 3-nitro-7-(4-trifluorometil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

7-furan-2-il-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

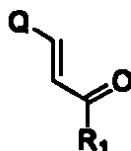
3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-nitro-7-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

3-nitro-7-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina; y

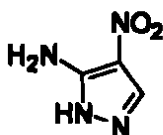
15 3-nitro-7-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

20) - Un procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción del intermedio (II):

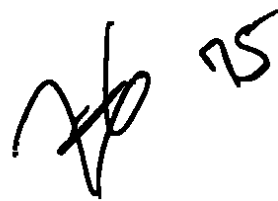


(II)

donde R₁ tiene igual significado que en (I) y Q es un grupo saliente adecuado seleccionado entre N(dialquil(C₁-C₆)), alquiltio(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆), con 4-nitro-2H-piraz 1-3-ilamina (III):



(III)



y opcionalmente, tratamiento de los compuestos de la reivindicación 1 en forma de base libre con un ácido para formar la sal correspondiente.

5 21) - Un procedimiento tal como el que se reivindica en la reivindicación 20 caracterizado porque se utiliza el intermedio de fórmula (II) donde Q se selecciona entre dimetilamino, metiltio y metoxi.

10 22) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento 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 dicho compuesto.

15 23) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

20 24) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 2$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una
25 cantidad eficaz de dicho compuesto.

30 25) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

26) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

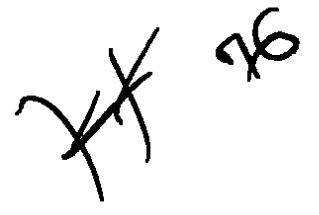
27) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

28) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

29) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

30) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

31) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento 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 dicho compuesto.



32) - El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

5

33) - Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

10

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M45173-PCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA/16
International application No. PCT/EP2004/008207	International filing date (day/month/year) 22.07.2004	Priority date (day/month/year) 24.07.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/04, A61K31/519, A61P25/22			
Applicant FERRER INTERNACIONAL S.A. et al.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 05.01.2005		Date of completion of this report 24.06.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Wörth, C Telephone No. +49 89 2399-8726 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/008207

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-55 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/008207

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 22-32 with respect to IA

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22-32 with respect to IA relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/008207

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	Yes: 1-21,33-36

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2004/008207

1. Re Item I (*Basis of the report*)

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-0 264 773 (AMERICAN CYANAMID CO) 27 April 1988 (1988-04-27)
- D2: US-A-5 538 977 (DUSZA JOHN P ET AL) 23 July 1996 (1996-07-23)
- D3: DE 43 33 705 A (EGE GUENTER PROF DR) 6 April 1995 (1995-04-06)
- D4: GB-A-1 412 017 (ICN PHARMACEUTICALS) 29 October 1975 (1975-10-29)
- D5: DE 101 53 344 A (GRUENENTHAL GMBH ; UNIVERSITEIT LEIDEN LEIDEN (NL)) 15 May 2003 (2003-05-15)
- D6: WO 00/59908 A (DU PONT PHARM CO) 12 October 2000 (2000-10-12)

2. Re Item III (*Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability*)

Claims 22-32 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

3. Re Item V (*Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement*)

3.1 Subject-matter

The present application relates to certain pyrazolo[1,5-a]pyrimidines characterized by a nitro-group at position 3. The claimed compounds exhibit affinity for GABA α receptor thereby being useful for the treatment of inter alia anxiety and sleep disorders.

3.2 Novelty

The subject-matter of claim 1 differs from

- D1-D3 in view of the present nitro-group at position 3 of the pyrazolo[1,5-

- D4 a]pyrimidine moiety in view of present R₁ being an aromatic moiety (see definition of corresponding R₂ in D4)
- D5-D6 in view of the present nitro-group at position 3 of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine moiety.

The requirements of Art. 33(2) PCT are fulfilled.

3.3 Inventive step

Document D2 is considered as closest prior art. This document discloses pyrazolo[1,5-a]pyrimidines substituted at position 3 and 7 having anxiolytic, anti-convulsant, sedative-hypnotic and skeletal relaxant activity.

In view of this document, the problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds having the same activity.

The solution provided consists in compounds according to present claim 1 characterized by a nitro-group at position 3 of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core.

The problem is considered as being solved in view of the pharmacological data on pages 17-21 of the specification.

The provided solution is presently considered as involving an inventive step. Although documents D1-D3 already disclose a variety of suitable substituents (from hydrogen to aromatic substituents) at position 3 of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core, the comparative tests vis-à-vis zaleplon, which differs only in the substituent at position 3, indicate a surprisingly superior activity of the claimed compounds.

The requirements of Art. 33(3) PCT are fulfilled.

3.4 Industrial applicability

For the assessment of the present claims 25-32 on the question whether they are

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

83
International application No.

PCT/EP2004/008207

industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

3.5 Certain observations

As far as the subject-matter of claims 22-24, 34 and 35 is concerned it is stressed that the selective occupation of a receptor cannot be considered in itself as a therapeutic application. The discovery, that a substance binds a receptor still needs to find an (unexpected) practical application in the form of a defined real treatment of any pathological condition to be considered as an invention eligible for patent protection.

48/31

TRATADO DE COOPERACION EN PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado M/45173-PCT		PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase Formulario PCT/IPEA/416
No. Solicitud Internacional PCT/EP2004/008207	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 22.07.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 24.07.2003
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 25/22		
Solicitante FERRER INTERNATIONAL S.A. y colaboradores		

1.	Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
2.	Este INFORME comprende un total de 7 hojas, incluyendo esta portada
3.	Este INFORME también viene acompañado de ANEXOS que comprenden: a. ☐ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidas y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que sustituyen hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera contienen una corrección que va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se presentó, según se indica en el ítem 4 de la casilla I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviados solamente a la Oficina Internacional) un total de (Indique tipo y número de portador(es) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de una secuencia y/o tablas relacionadas con el mismo, solo en forma legible por computador, como se indica en la casilla suplementaria Relacionada con el Listado de la Secuencia (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).
4.	Este Informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: ☒ Casilla No. I Base del Informe ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial ☐ Casilla No. IV Uniformidad deficiente de la invención ☒ Casilla No. V Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos enumerados ☐ Casilla No. VII Ciertas deficiencias del registro internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 05.01.2005	Fecha de la preparación de este Informe 24.06.2005
Nombre y dirección postal de la autoridad que realiza el examen preliminar internacional: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523565 empu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Würth, C Teléfono No. +49 89 2399-8728

8/6 35

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008207

Casilla No. I. Base para este informe.

1. Respecto al idioma, este informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada a menos que se indique lo contrario en este ítem.
 - ☐ Este informe se basa en traducciones del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción presentada con el propósito de:
 - ☐ la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 12.4)
 - ☐ el examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)
2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este informe se basa en *(hojas de reemplazo que han sido presentadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan en este informe)*:

Descripción, páginas:

1 – 55 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 – 36 como se entregaron originalmente

- ☐ un listado de la secuencia y/o cualquier tabla relacionada – ver casilla suplementaria para el listado de la secuencia
3. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:
 - ☐ la descripción, páginas:
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/figuras
 - ☐ el listado de la secuencia (*especifique*):
 - ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):
 4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las correcciones anexas a este informe y enumeradas debajo no hubieran sido hechas, ya que se ha considerado que van más allá de la divulgación como se presentó, como se indica en la casilla suplementaria (Regla 70.2(c)).
 - ☐ la descripción, páginas:
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/figuras
 - ☐ el listado de la secuencia (*especifique*):
 - ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):
- * Si el ítem 4 aplica, alguna o todas estas hojas pueden ser marcadas "suprimida".

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008207

Casilla No. III Sin establecer opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial

Las preguntas si la invención reivindicada parece novedosa, involucra nivel inventivo (no es obvia), o es industrialmente aplicable no se ha examinado respecto a:

- ☐ la totalidad de la invención reivindicada,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 22 – 32 (respecto a IA)

porque

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.:22 – 32 (IA) se relaciona con la siguiente materia la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

Ver hoja aparte

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares debajo*) o dichas reivindicaciones Nos.: también son tan poco claros que no pudo formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos.: están tan inadecuadamente sustentadas por la descripción que no se pudo formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.:
- ☐ la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las instrucciones administrativas en que:
 - la forma escrita ☐ no se ha presentado
 - ☐ no cumple con el estándar
 - la forma legible por computador ☐ no se ha presentado
 - ☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, solamente si está en forma legible por computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver hoja aparte para detalles

8/8/07

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008207

**Casilla No. V Declaración justificada bajo el Artículo 35(2) respecto a la novedad, altura
Inventiva I aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que sustentan tal declaración.**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones:	1 – 36
	No:	Reivindicaciones:	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones:	1 – 36
	No:	Reivindicaciones:	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones:	
	No:	Reivindicaciones:	Si: 1 – 21, 33 – 36

**2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):
Ver hoja aparte**

2/1 88

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/008207

1. Con relación al Ítem I (*Base de este Informe*)

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-0 264 773 (AMERICAN CYANAMID CO) 27 de abril de 1988
(1998-04-27)

D2: US-A-5 538 977 (DUSZA JOHN P Y COLABORADORES) 23 de julio de
1996 (1996-07-23)

D3: DE 43 33 705 A (EGE GUENTER PROF DR) 6 de abril de 1995 (1995-
04-06)

D4: GB-A-1 412 017 ((ICN PHARMACEUTICALS) 29 de octubre de 1975
(1975-10-29)

D5: DE 101 53 344 A (GRUENENTHAL GMBH; UNIVERSITEIT LAIDEN
LEIDEN (NL)) 15 de mayo de 2003 (2003-05-15)

D6: WO 00/59908 A (DU PONT PHARM CO) 12 de octubre de 2000 (2000-
10-12)

2. Con relación al Ítem III (*Sin establecer una opinión respecto a la novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial*)

Las reivindicaciones 22 – 32 se relacionan con materia considerada por esta autoridad como cubierta por las condiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Consecuentemente, no se formulará opinión alguna respecto a la aplicabilidad industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

3. Con relación al Ítem V (*Declaración justificada bajo el Artículo 35(2) respecto a la novedad, altura inventiva i aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan tal declaración*)

3.1 Materia

La presente solicitud se relaciona con ciertas pirazolo[1,5-a]piridinas caracterizadas por un grupo nitro en la posición 3. Los compuestos reivindicados exhiben afinidad por el receptor GABA α por lo que son útiles para el tratamiento de la ansiedad inter alia y desordenes del sueño.

3.2 Novedad

La materia de la reivindicación 1 difiere de:

- D1 – D3 en vista del presente grupo nitro en la posición 3 de la mitad de

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.

PCT/EP2004/008207

- pirazolo[1,5-a]pirimidina.
- D4 en vista de que I presente R₁ es una mitad aromática (ver la definición correspondiente a R₂ en D4).
- D5 – D6 en vista de la presencia del grupo nítro en la posición tres de la mitad de pirazolo[1,5-a]pirimidina.

Se cumplen los requisitos del Art. 33(2) del PCT.

3.3. Nivel Inventivo

El documento D2 se considera el arte previo más cercano. Este documento divulga pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas en la posición 3 y 7 que tienen una actividad ansiolítica, anticonvulsiva, sedante-hipnótica y relajante de la actividad esquelética.

En vista de este documento, el problema a resolver puede considerarse como proporcionar compuestos adicionales que tienen la misma actividad.

La solución provista consiste en compuestos de acuerdo con la presente reivindicación 1 caracterizados por un grupo nítro en la posición 3 del núcleo de pirazolo[1,5-a]pirimidina.

El problema se considera resuelto en vista de los datos farmacológicos en las páginas 17 – 21 de la descripción.

La solución provista se considera como que involucra un nivel inventivo. Aunque los documentos D1 – D3 ya divulgan una variedad de sustituyentes apropiados (desde hidrógeno a sustituyentes aromáticos) en la posición 3 del núcleo de pirazolo[1,5-a]pirimidina, las pruebas comparativas frente a frente contra el zaleplon, los cuales difieren solamente en el sustituyente en la posición 3, indican una actividad sorprendentemente superior de los compuestos reivindicados.

Se cumplen los requerimientos del Art. 33(3) del PCT.

3.4 Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 25 – 32 sobre la pregunta

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.

PCT/EP2004/008207

si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido por un primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

3.5 Ciertas observaciones

En cuanto a lo concerniente a la materia de las reivindicaciones 22-24, 34 y 35 se enfatiza que la ocupación selectiva de un receptor no puede considerarse en si misma como una aplicación terapéutica. El descubrimiento, de que una sustancia se une a un receptor aun necesita encontrar una aplicación práctica (inesperada) en forma de un tratamiento definido real de una condición patológica para que sea considerado como una invención elegible de protección de patente.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER
(GBR) PatenterwaldeSternwartst Reitstötter, Kinzebach & Part.
81679 München

Germany Eing 14. Okt. 2004

Sternwartstr. 4 D-81679 München

Date of mailing (day/month/year) 28 September 2004 (28.09.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M/45173-PCT	International application No. PCT/EP2004/008207

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the International application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (for all designated States except US) ✓
ANGLADA, Luis et al (for US)

International filing date : 22 July 2004 (22.07.2004) ✓
Priority date(s) claimed : 24 July 2003 (24.07.2003) ✓
12 July 2004 (12.07.2004) ✓

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 10 August 2004 (10.08.2004)

List of designated Offices :

AP : BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: S. GROBET
Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Telephone No. (41-22) 338 8018

Continuation of Form PCT/IB/301
NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

47 a2

Date of mailing (day/month/year) 28 September 2004 (28.09.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M/45173-PCT	International application No. PCT/EP2004/008207

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the International application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 18828, 18832 and 18834, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 18-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 18-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(c)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xl)(b)).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER
(GBR)

Parentanwsite

Sternwartstr. Reitstötter, Kinzbach & Part. :

81679 München

Germany

Eing 03. Dez. 2004

Sternwartstr. 1 D-81679 München

Date of mailing (day/month/year)

25 November 2004 (25.11.2004)

Applicant's or agent's file reference

M/45173-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2004/008207

International filing date (day/month/year)

22 July 2004 (22.07.2004)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

24 July 2003 (24.07.2003)

Applicant

FERRER INTERNACIONAL, S.A. et al

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
24 July 2003 (24.07.2003) ✓	200301747 ✓	ES	09 Nove 2004 (09.11.2004)
12 July 2004 (12.07.2004) ✓	200401696 ✓	ES	09 Nove 2004 (09.11.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Aurora CENDANA (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8905

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER (GBR)
Sternwartstr. 4
81679 München
ALLEMAGNE

Patentanwälte

Reitstötter, Kinzebach & Part.

Eing. 30. Nov. 2005

Sternwartstr. 4 D-81679 München

IMPORTANT NOTICE

Date of mailing (day/month/year)

24 November 2005 (24.11.2005)

Applicant's or agent's file reference

M/45173-PCT

International application No.

PCT/EP2004/008207

International filing date (day/month/year)

22 July 2004 (22.07.2004)

Priority date (day/month/year)

24 July 2003 (24.07.2003)

Applicant

FERRER INTERNACIONAL, S.A. et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308 (First Notice) issued previously.
2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
17 February 2005 (17.02.2005)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CF, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No. +41 22 338 89 75

20984

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

urgent 30/12/04
Colombia
af

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros) FERRER INTERNACIONAL, S.A.

I (We)

domiciliado(s) en Gran Vía Carlos III nº 94
ES-08028-Barcelona, España

domiciled in

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

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

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombre(s) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN, domiciled in Carrera 7 No. 18-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en Barcelona (España)

Granted and signed in

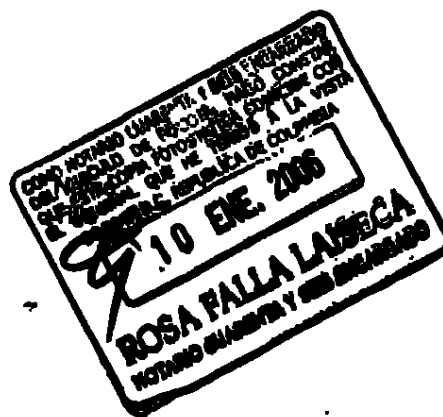
hoy 6 de Octubre de 2004

this day of 200_

Firma

Signature

Nombre Jorge Ramentol
Cargo Director General



97

CERTIFICADO NOTARIAL (S CIEDAD)

On this day of
appeared before me

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

Hoy treintadeciembre de dos mil cuatrocientos
compareció ante mí DON JORGE RAMENTOL MASSANA, mayor
de edad, casado, vecino de Barcelona, calle Lleo XIII
numero 2, provisto DNI numero 37.648.007-G, of
a quien conozco, y de quien me consta que firmo el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es
Secretario del Consejo de Administración y Di-
rector General.
de "FERRER INTERNACIONAL, S.A.", (cargo para el
que fué designado por dicho Consejo el 08.02.02
elevado a público en escritura por mi autoriza-
da el 21 de marzo de 2002, inscripción 91ª, del
Registro Mercantil.

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

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

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

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

State of
under date of

Estado de España
con fecha 30-12-04.

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

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Gabriel Suau Rosselló
Notario de Barcelona

Public Notary (Seal)

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

On this day of
personally appeared before me

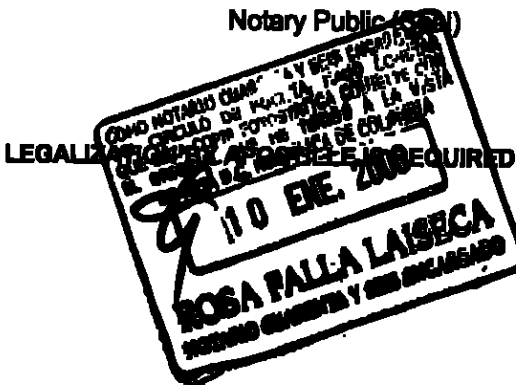
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

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

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)





SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



A1041944



0068362911





5Y0077984 98

10/2004



APOSTILLE

(o legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/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 firma--

de D. Jorge Ramentol Massan, puesta en un poder, en repre-

sentación de Ferrer Internacional, S.A., libro indicador--

n°. 1582, de fecha 30 de diciembre de 2004.-----

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

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

6. El 31 de Diciembre de 2004.

7. Por DON JUAN MANUEL PERELLO FONT, Vicedecano.

8. Con el N° : -56533-

9. Sello/timbre:

10. Firma:

Juan Manuel Perelló Font
Vicedecano



GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro															
Clase de oficina: Registraduria		Notaria ☒		Consulado		Corregimiento		Ins. de Policía		Código 9995					
País: Colombia - Departamento: Cundinamarca - Municipio: Bogotá D.C. - Corregimiento: a/o Inspección de Policía															
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.															
Datos del inscrito															
Apellidos y nombres completos															
CASTRO DUQUE RAMIRO															
Documento de identificación (Clase y número)					Sexo (en Letras)										
C.C. No. 170322 DE BOGOTA					MASCULINO										
Datos de la defunción															
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento a/o Inspección de Policía															
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.															
Fecha de la defunción				Hora		Número de certificado de defunción									
Año	2	0	0	4	Mea	1	0	Da	3	0	04:10 PM	A-	2094375.		
Presunción de muerte										Fecha de la sentencia					
Juzgado que profiere la sentencia										Año		Mea		Da	
Documento presentado										Nombre y cargo del funcionario					
Autorización Judicial		Certificado Médico		X		ANDRES DIAZ CAMPOS.-				R. M. No. 79982662					
Datos del denunciante										Firma					
Apellidos y nombres completos										Firma					
EDGAR DAVID REGINO II.										Firma					
Documento de identificación (Clase y número)					Firma										
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA					Firma										
Primer testigo										Firma					
Apellidos y nombres completos										Firma					
Documento de identificación (Clase y número)										Firma					
Segundo testigo										Firma					
Apellidos y nombres completos										Firma					
Documento de identificación (Clase y número)										Firma					
Fecha de inscripción				Nombre y firma del funcionario que inscribe											
Año	2	0	0	4	Mea	1	0	Da	0	2	BLANCA HERNANDEZ RESTREPO				
PADRES: ALFONSO CASTRO										ESPACIO PARA NOTAS					
MERCEDES DUQUE.										ESPACIO PARA NOTAS					

ORIGINAL PARA LA FICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

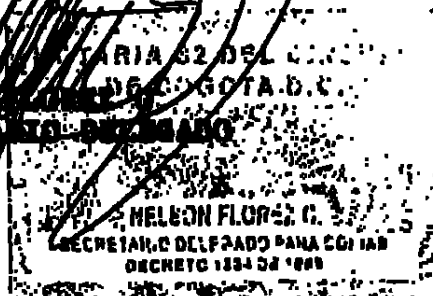
Germán Eleazar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número: 56224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

SECRETARIO DELEGADO



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA (✓) **INCOMPLETA** () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

Firma Responsable:

Fecha:

13 *[Signature]* / 06

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06002640 00000000

Folios: 100

Fecha (AMB): 2006-01-13 15:44:31

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

101

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PALACIO EASTMAN CARLOS HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
FERRER INTERNACIONAL S.A.

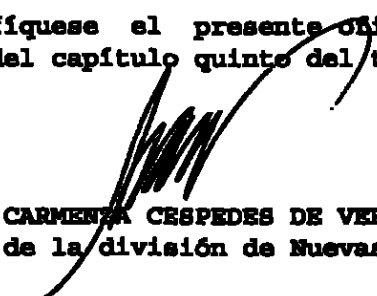
REFERENCIA	Radicación No.	6 2640
	Solicitud internacional	ep2004/008207
	Fecha inicio fase nacional	24/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2899

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 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 Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud nacional no contiene la traducción de la solicitud internacional tal como fue presentada. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC).
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 MAR. 2006
jramos