

Drigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

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

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-002640-00003-0000 Fax: 2006-05-08 17:25:03
Dep. 2020 NUECREACIONES
Terc 11 PATENTEYII Ene 379 FABENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 37

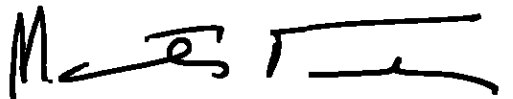
RESPUESTA A OFICIO 2899 DE MARZO 10, 2006

REF: Expediente No. 06 002.640 - Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional - Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/EP2004/008207 a favor de **FERRER INTERNACIONAL S.A.**
Titulada: 3-NITRO-PIRAZOLO [1,5-a] PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS

MARTÍN E. TORRES CARDOZO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 54693, obrando como apoderado sustituto de la sociedad **FERRER INTERNACIONAL S.A.**, según lo acredita el documento de sustitución de poder anexo, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 10 de Marzo de 2006, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la SIC, me permito:

1. Allegar traducción de la solicitud internacional tal como fue presentada.
2. Observar que el documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente apostillado, fue presentado con nuestro escrito radicado el 22 de Febrero de 2006.

De la señora jefe atentamente,



MARTÍN E. TORRES CARDOZO
C.C. No. 79.240.118 de Suba
Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Mayo 08, 2006
CHP/MEV/har.

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827978
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

AS: 100.032

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF.: Expediente No. 06 002.640
Solicitante: FERRER INTERNACIONAL S.A.

CARLOS H. PALACIO EASTMAN, mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de Apoderado General de FERRER INTERNACIONAL S.A.

Manifiesto por el presente que SUSTITUYO el Poder conferido en el abogado **MARTIN TORRES CARDOZO**, también mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de su firma, para que actúe ante esa División en las diligencias que se adelantan dentro del expediente de la referencia.

El apoderado sustituto queda ampliamente facultado para intervenir ante esa División; presentar solicitudes, modificaciones, y afectaciones; presentar oposiciones; presentar objeciones; presentar demandas de cancelación; interponer y presentar recursos; pagar; notificarse; desistir; conciliar y transigir; renunciar; sustituir y reasumir este Poder, y en general adelantar todas las actuaciones requeridas para la defensa y efectividad de los intereses de mi representada.

Ruego se le reconozca personería en los términos de esta sustitución.

Respetuosamente,

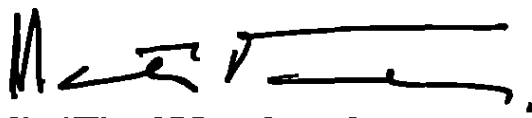


CARLOS H. PALACIO EASTMAN

C.C. No. 79.311.882 de Bogotá

T.P. 62154 del C.S.J.

ACEPTO:



MARTIN TORRES CARDOZ

C.C. No. 79.240.118 de Suba

T.P. 54693 del C.S.J.

MINUTARIO DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA

El anterior escrito dirigido a _____

Fue presentado personalmente ante el suscrito

Notario Cuarenta y Seis de Bogotá por:

Carlos H. Palacio Estremera

quien se identificó con la §. C. 19.311.882

de Bogotá, T.P. 62154

_____ y además declaró que el contenido

del anterior documento es cierto y que la firma

que lo autoriza fue puesta por él, en constancia

se firmó en Bogotá, 21 ABR 2006

[Firma] ☐



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

30

tratamiento de la ansiedad.

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

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.

H2
109

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 impact 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 siguen 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 Ocínaplón 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.

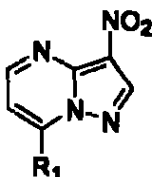
Es por tanto deseable la obtención de nuevos hipnóticos con menor riesgo de efectos secundarios.

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

frente al receptor GABA-A y en concreto frente a las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de dicho receptor. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A. Son ejemplos no limitativos de dichas enfermedades, las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, la ansiedad y la epilepsia. Son ejemplos no limitativos de las indicaciones propias de los compuestos de la presente invención todas aquellas enfermedades o situaciones en que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, de la sedación o de la relajación muscular.

Descripción detallada de la invención

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

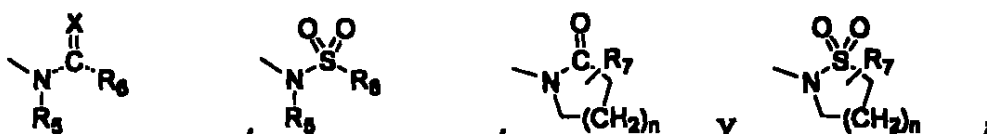


(I)

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;

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 , $CO-NHR_5$, $COOR_5$,



5 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);

10 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)), 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;

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

R_8 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6), CF_3 , CN, $CO-R_9$ y SO_2-R_9 ;

R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6), fenil, fenil sustituido y heteroaril sustituido o no;

20 X es O, S o NR_4 ; y

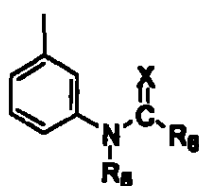
n es un entero de 1 a 3 inclusive;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

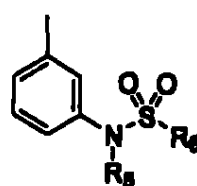
25 En concreto, la presente invención se refiere a las nuevas pirazolo[1,5- α]pirimidinas de formula (I) donde R_1 es (i), (ii), (iii), (iv):

114
111

5

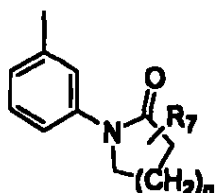


(I)

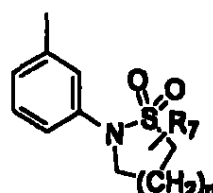


(II)

10



(III)



(IV)

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

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

En (iii) y (iv) R_7 es hidrógeno y n es 1; cuando X es NR_5 , R_5
se selecciona de hidrógeno, metil y CN.

25 El término "arilo" incluye preferiblemente fenil y naftil.
"Heteroarilo" significa grupos heterocíclicos aromáticos de
5- o 6- miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos los
cuales independientemente uno del otro se seleccionan a
partir de N, O y S. Ejemplos de grupos heteroarilos son
30 piridilo, pirimidinilo, triazinilo, pirrolilo, imidazolil,
tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furil,
tienilo, triazolilo.

Fenilo monosustituido significa que el grupo fenil transporta un sustituyente el cual se selecciona a partir de
 5 alquilo (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), halógeno, y CF_3 .

Fenilo sustituido y heteroarilo sustituido significa que el grupo fenilo o heteroarilo transporta 1, 2 o 3 sustituyentes los cuales independientemente uno del otro se seleccionan de
 10 alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), halógeno, y CF_3 . El heteroarilo sustituido incluye grupos que transportan dicho sustituyente(s) en un heteroátomo de nitrógeno.

Halógeno significa fluoro, cloro, bromo, yodo y
 15 preferiblemente fluoro y cloro.

Los grupos alquilo (también en alcoxi, NH-alquilo etc.) incluyen cadena recta y grupos ramificados y preferiblemente tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

20

Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropil, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término sales farmacéuticamente aceptables, según
 25 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 atípico, el aspártico, el bencenosulfónico, el benzoico, el cítrico, el etansulfónico, el fórmico, el
 30 fumárico, el glutámico, el láctico, el maleico, el málico, el masónico, el mandélico, el metansulfónico, el 1,5-naftalendisulfónico, el oxálico, el piválico, el

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

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

- 5 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]pirimidina;
- 20 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-metoxi-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;

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

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)-metansulfonamida;

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

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

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

#6
113

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

N- [3- (3-nitro-pirazol [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;

10 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.

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 es proporcionar un método
para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la
modulación del receptor GABA-A en un mamífero, el cual
comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva
de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método
para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la
modulación de la subunidad 1 del receptor GABA-A en un
30 mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una
cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspect de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación de la subunidad 2 del receptor GABA-A en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una
5 cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir la ansiedad en un mamífero, el cual
10 comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir la epilepsia en un mamífero, el cual
15 comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las alteraciones del sueño en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una
20 cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para tratar o prevenir el insomnio en un mamífero, el cual
25 comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
30 aceptable del mismo.

Otro aspecto de esta invención es proporcionar un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad

117
114

efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada dependerá de la naturaleza y severidad de la condición a ser tratada. La ruta más preferida de la presente invención es la ruta oral. Las composiciones pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosis de

unidad, y preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

El compuesto activo puede ser combinado con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de compuesto farmacéutico convencional. El portador puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral (incluyendo inyecciones intravenosas o infusiones). Al preparar las composiciones para la forma de dosis oral se pueden emplear cualquier medio farmacéutico usual. Los medios farmacéuticos usuales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones y elixires); aerosoles; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa micro-cristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares, en el caso de preparaciones sólidas en forma oral (tales como por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas) se prefieren las preparaciones sólidas en forma oral con respecto a las preparaciones líquidas en forma oral.

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

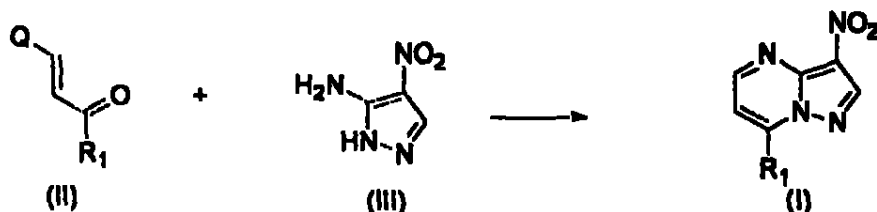
30

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

10

115

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

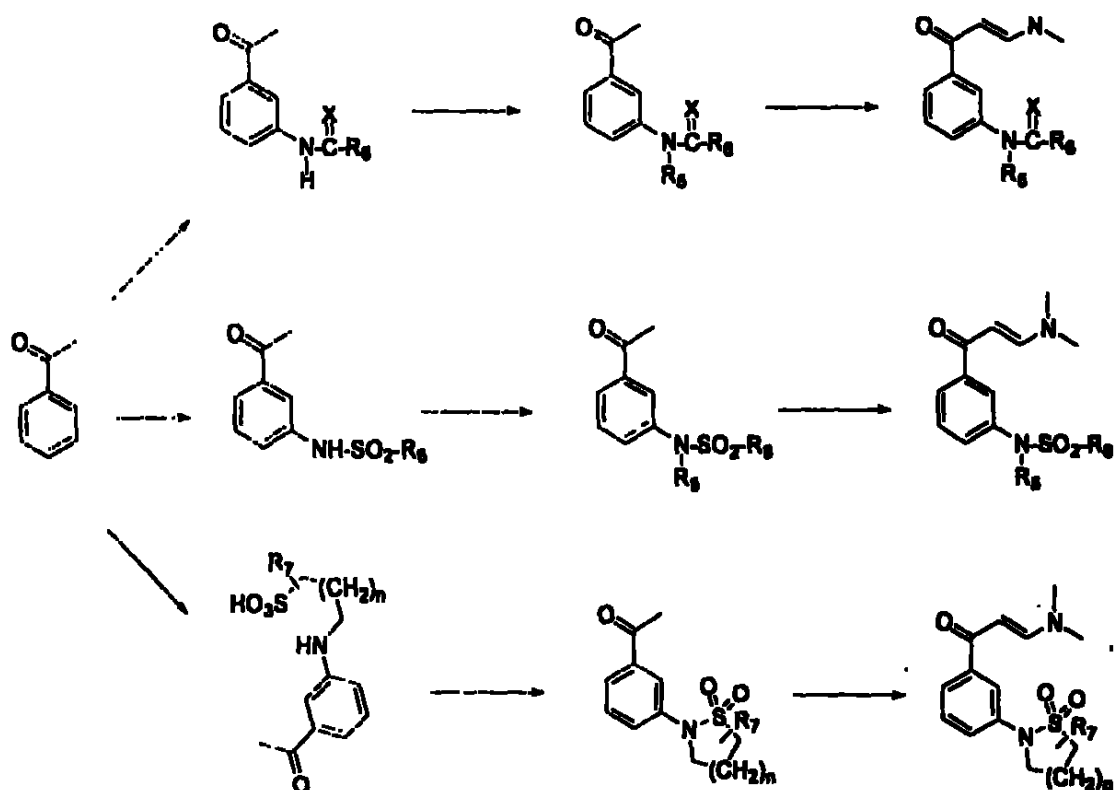


Esquema 1

donde R_1 tiene los valores indicados anteriormente y Q es un grupo saliente adecuado como dimetilamino, metiltili 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, dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre 50° y 130°C. El tiempo de reacción es de varias horas, transcurridas las cuales se elimina el disolvente y se reparte el residuo obtenido entre una disolución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano. El crudo resultante de evaporar a sequedad la fase orgánica puede purificarse por uno de los siguientes métodos: a) Cromatografía sobre sílica gel utilizando acetato de etilo diclorometano/metanol como eluyente; b) Cristalización en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo, etanol, metanol, etc).

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 Bredereck (*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 , R_6 , R_7 y n los significados indicados anteriormente.



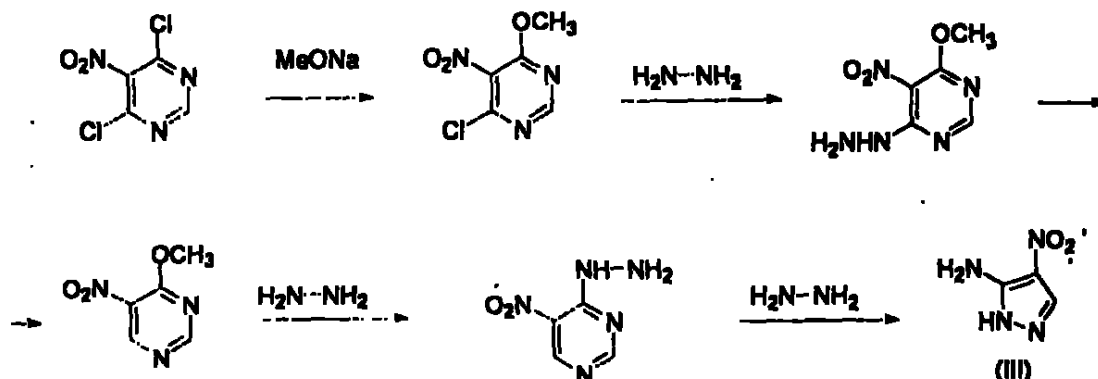
Esquema 2

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

HA
H6

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 compuest s

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

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

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 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 tris-HCl 50 mM pH 7.7 en una relación 1:40 (P/V) y fueron homogeneizados. A continuación, se centrifugaron a 20000 g durante 10 min a 7°C. El pellet obtenido se resuspendió en las mismas condiciones, centrifugándose otra vez. El pellet final obtenido se resuspendió en el mínimo volumen y se guardó durante la noche congelado a -80°C. Al día

fz

120
117

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 centelle 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:

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

5 donde,

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

T: totales, cantidad máxima unida del ligando marcado.

N: inespecífico, cantidad de ligando marcado unido de forma
 10 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 obtenidos se ajustaron a una
 15 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 fórmula de Cheng-Prusoff (Y. Cheng y W.
 20 H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22 (23), 3099-3108, 1973). Alternativamente, los datos de afinidad para la subunidad $\alpha 2$ se expresan como % de inhibición en las concentraciones de $10^{-6}M$ y $10^{-7}M$. Los resultados de estas pruebas se proporcionan en las tablas 1 y 2.

25

Tabla 1. Afinidad por la subunidad $\alpha 1$ 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

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_1 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 ratones 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.

Ejemplo 1: N-etil-N-[3-(3-nitr -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-xo-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 residu
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 sulfat 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-nitr -
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-nitropirazolo[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-nitropirazolo[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-

123
120

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, 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%

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 sílica 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, CDCl₃): 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

121

diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfat de magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etil
5 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, 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).
MS (ES) m/z = 336 (MH+)
HPLC = 97.7%

15

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
20 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
25 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
30 que se cromatografía sobre sílica gel utilizand 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, 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%

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 sílica 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.

122725

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 (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

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
10 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. 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
15 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
20 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.
25 159-161°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).

30

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 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 se cromatografía sobre sílica gel utilizando diclorometano/metanol como eluyente y 20 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

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

Ejemplo 10: 7-furan-2-il-3-nitr -piraz lo[1,5-a]pirimidina

123

0.100 g (0.78 mmoles) de 4-nitr -2H-pirazol-3-ilamína 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 silica gel utilizand
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, CDCl₃): 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 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 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, CDCl_3): δ 7.34 (1H, dd, $J=3.6$ y 1.2 Hz), 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%

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 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 diclorometano y 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la

127
124

fase acuosa con 10 ml de diclorometan. 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, 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 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

20

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

25

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

30

(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

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⁺)

HPLC = 83.6 %

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

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-nitr - pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

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%

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-ox-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,

7X 125
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-propenil]fenil]-N-etil-bencenosulfonamida disueltos en 5
10 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de diclorometano y 10
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
 10 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
 15 10 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de
 magnesio. La fase de diclorometano, evaporada a sequedad
 conduce a un aceite que en presencia de acetato de etil
 da un sólido de coloración amarillenta que pesa 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

22

125
(27)

0.049 g (0.38 mmoles) de 4-nitr -2H-piraz 1-3-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
5 mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este
tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión
reducida y sobre el residuo resultante se añaden 10 ml de
diclorometano y 10 ml de disolución saturada de
bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la
10 fase acuosa con 10 ml de diclorometano. Las fases
orgánicas reunidas se lavan con 10 ml de agua y se secan
en presencia de sulfato de magnesio. La fase de
diclorometano, evaporada a sequedad conduce a un aceite
que en presencia de acetato de etilo da un sólido de una
15 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.

20 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,
25 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)-
30 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-ox-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

23

129

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 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 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.
- 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).
- 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

132
128

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
5 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
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
15 (R= 39%) y que corresponde a la N-[3-(3-nitr -
pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]1-N-(n-propil)-
bencenosulfonamida. m.p. 154-156°C.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.3-
20 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⁺)

25 HPLC = 100%

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

30 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-

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
 5 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
 10 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-
 15 alpirimidin-7-il)-fenil]-bencenosulfonamida. m.p. 177-179
 °C.

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
 20 (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-alpirimidin-7-il)-
 fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida

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-
 30 propenil]fenil]-N-(n-propil)-metansulfonamida disueltos en
 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo

25
13

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

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 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-nitropirazolo[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-nitr - pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-metansulfonamida.

m.p. 153-155°C

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 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-nitro-pirazolo[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-acriloil)-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

28
131

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-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-pirrolidin-2-ona. 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%

Ejemplo 28: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(prop-2-enil)-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-enil)-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-(dímetilamino)-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 25 un aceite que en presencia de acetato de etilo se obtienen 24 mg (R= 29%) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(propil)-etansulfonamida como un sólido amarillo.

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=

24

85
132

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 bicarbonato
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 acetato
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

28
135
133

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, 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),
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-
propenil]fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida disueltos en 5
30 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-[3²-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida como un sólido amarillo.

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%

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

ZK

PST
134

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

5 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-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).

10 MS (ES) m/z = 360 (MH+)

HPLC = 86.9%

15 **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

20 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

25 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

30 122 mg (R= 67) de N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-

7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida 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%

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 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 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 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.

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),

30

135

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, CDCl₃): 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

31

F31
136

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

32

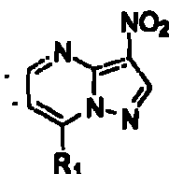
137

Ejemplo 44 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):

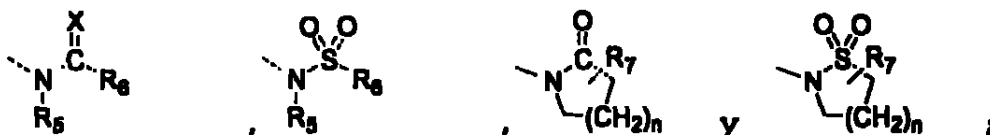


(I)

donde

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

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_3 , $CO-NHR_3$, $COOR_3$,



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)), 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, furilo, 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;

3.3

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6), CF_3 , CN, $CO-R_2$ y SO_2-R_2 ;

R_3 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6), fenil, fenil sustituido y heteroaril sustituido o no;

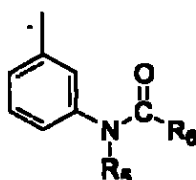
5 X es O, S o NR_4 ; y

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

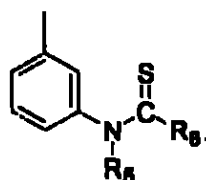
y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

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



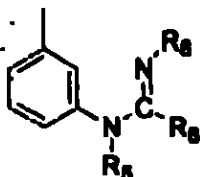
y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

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

30

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

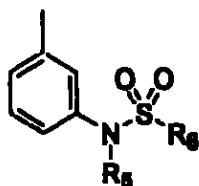
6) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 es:



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-metoxi-fenil; y R_8 se selecciona entre hidrógeno, metil y CN.

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

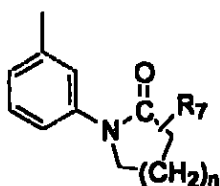


y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

9) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 donde R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, i-

4-metoxi-fenil.

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

142
139

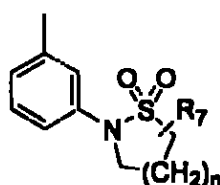
5

y donde n y R₇ tienen los significados definidos en la fórmula (I).

11) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde n es 1 y R₇ es hidrógeno.

10

12) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 donde R₁ es:



15

y donde n y R₇ tienen los significados definidos en la fórmula (I).

20

13) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 donde n es 1 y R₇ es hidrógeno.

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;

71

43
140

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-pirazolo[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;

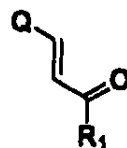
3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

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

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

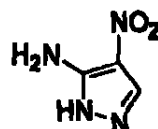
15 3-nitro-7-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

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-pirazol-3-ilamina (III):



(III)

144
101

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

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

22) - Un método para tratar o prevenir enfermedades
asociadas con la modulación del receptor GABA-A en un
10 mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

23) - Un método para tratar o prevenir enfermedades
asociadas con la modulación de la subunidad 1 del receptor
GABA-A en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho
15 mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

24) - Un método para tratar o prevenir enfermedades
asociadas con la modulación de la subunidad 2 del receptor
GABA-A en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho
20 mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

25) - Un método para tratar o prevenir la ansiedad
en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho
mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la
25 reivindicación 1.

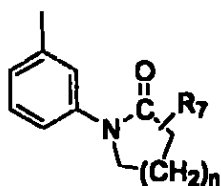
26) - Un método para tratar o prevenir la epilepsia
en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho
mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la
reivindicación 1.

30 27) - Un método para tratar o prevenir las alteraciones del sueño en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

- 28) - Un método para tratar o prevenir el insomnio en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 5 29) - Un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 10 30) - Un método para la inducción de anestesia en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 15 31) - Un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 20 32) - Un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 33) - Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con un portador terapéuticamente inerte.
- 25 34) - El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación del receptor GABA-A.
- 30 35) - El uso de la reivindicación 33 en donde las enfermedades se asocian con la modulación de la subunidad 1 o 2 del receptor GABA-A.
- 36) - El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, alteraciones del sueño, insomnio, para la inducción de sedación-hipnosis,

3X
anestesia o relajación muscular o para modular el tiempo
necesario para inducir el sueño y su duración.

#5
142

142
139

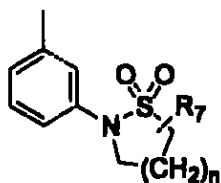
5

y donde n y R_7 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

11) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde n es 1 y R_7 es hidrógeno.

10

12) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 donde R_1 es:



15

y donde n y R_7 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

20

13) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 donde n es 1 y R_7 es hidrógeno.

14) - Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 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;

43
140

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-pirazolo[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)-etansulfonamida;

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.

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.

30

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;

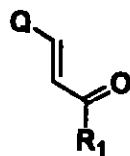
3-nitro-7-tiofen-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

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

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

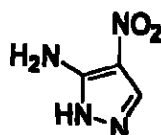
15 3-nitro-7-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

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)

20 donde R_1 tiene igual significado que en (I) y Q es un grupo saliente adecuado seleccionado entre N(dialquil($\text{C}_1\text{-C}_4$))), alquiltio($\text{C}_1\text{-C}_4$) y alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), con 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III):



(III)

148
141

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, metitio y metoxi.

10 22) - Un método para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

15 23) - Un método para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación de la subunidad 1 del receptor GABA-A en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

20 24) - Un método para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación de la subunidad 2 del receptor GABA-A en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

25 25) - Un método para tratar o prevenir la ansiedad en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

26) - Un método para tratar o prevenir la epilepsia en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

30 27) - Un método para tratar o prevenir las alteraciones del sueño en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

- 28) - Un método para tratar o prevenir el insomnio en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 5 29) - Un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 10 30) - Un método para la inducción de anestesia en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 15 31) - Un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 20 32) - Un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 33) - Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con un portador terapéuticamente inerte.
- 25 34) - El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación del receptor GABA-A.
- 30 35) - El uso de la reivindicación 33 en donde las enfermedades se asocian con la modulación de la subunidad 1 o 2 del receptor GABA-A.
- 36) - El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, alteraciones del sueño, insomnio, para la inducción de sedación-hipnosis,

3X
anestesia relajación muscular o para modular el tiempo
necesario para inducir el sueño y su duración.

#5
142

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 145

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
TORRES CARDOZO MARTIN E.
Apoderado(a) y/o Representante de
FERRER INTERNACIONAL S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	06 2640
	Solicitud internacional	PCT/EP2004/008207
	Fecha inicio fase nacional	24/02/06
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2431
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá D.C.,

31 ENE. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

projas