



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 082**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01) **C07F 7/22** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01) **A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 15/00** (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02720608 .5**

96 Fecha de presentación : **25.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1389618**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2004**

54 Título: **Pirazolo 1,5-a piridinas y medicinas que las contienen.**

30 Prioridad: **27.04.2001 JP 2001-133207**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.10.2011**

73 Titular/es: **EISAI R&D MANAGEMENT Co., Ltd.**  
**6-10, Koishikawa 4-chome**  
**Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es: **Hibi, Shigeki;**  
**Kikuchi, Koichi;**  
**Hoshino, Yorihisa;**  
**Soejima, Motohiro;**  
**Yoshiuchi, Tatsuya;**  
**Shin, Kogyoku;**  
**Ono, Mutsuko;**  
**Takahashi, Yoshinori;**  
**Shibata, Hisashi;**  
**Ino, Mitsuhiro y**  
**Hirakawa, Tetsuya**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Pirazolo 1,5-A Piridinas y medicinas que las contienen

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina, a sales de los mismos e hidratos de los anteriores, a procedimientos para producirlos y al uso de los mismos como medicinas.

**Técnica antecedente**

10 El Factor de Liberación de Corticotropina (abreviado en lo sucesivo como "CRF") es un neuropéptido que consiste en 41 aminoácidos que se aisló por primera vez a partir de hipotálamo ovino [Science, 213, 1394 (1981)], después de lo cual su presencia también se confirmó en ratas [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4851 (1983)] y en seres humanos [EMBO J. 5, 775 (1983)]. El CRF es muy abundante en la glándula pituitaria y el hipotálamo, y también está ampliamente distribuido a lo largo de la corteza cerebral, el cerebelo y otras áreas del cerebro. Su presencia también se ha confirmado en tejidos periféricos tales como la placenta, glándula suprarrenal, pulmón, hígado, páncreas y tracto digestivo [J. Clin. Endocrinol. Metab., 65, 176 (1987), J. Clin. Endocrinol. Metab., 67, 768 (1988), Regul. Pept., 18, 173 (1987), Peptides, 5 (Suppl. 1), 71 (1984)]. Se han descrito dos subtipos de receptor de CRF, CRF1 y CRF2, y se ha notificado que el receptor CRF1 está ampliamente distribuido en la corteza cerebral, cerebelo, bulbo olfatorio, glándula pituitaria, núcleo amigdalino y otros sitios. Recientemente, se han confirmado 2 subtipos del receptor CRF2, CRF2 $\alpha$  y CRF2 $\beta$ , de los que se ha descubierto que los receptores CRF2 $\alpha$  están distribuidos de forma abundante en el hipotálamo, núcleo septal y plexo coroideo, mientras que los receptores CRF2 $\beta$  están distribuidos principalmente en tejidos periféricos tales como el músculo esquelético, o en los vasos sanguíneos cerebrales del sistema nervioso central [J. Neuroscience, 15 (10)6340 (1995); Endocrinology, 137, 72 (1996); BBA, 1352, 129 (1997)]. El hecho de que cada uno de estos receptores tenga un perfil de distribución diferente sugiere que sus papeles también son diferentes. El CRF se produce y secreta en el hipotálamo y promueve la liberación inducida por estrés de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) [Recent Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983)]. Además de su papel endocrino, el CRF también funciona como neurotransmisor o neuromodulador en el cerebro, integrando cambios electrofisiológicos, autonómicos y conductuales en la respuesta al estrés [Brain Res. Rev., 15, 71 (1990); Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)].

Hasta la fecha, el CRF se ha implicado en una diversidad de enfermedades, como se indica por las siguientes publicaciones.

30 Se notificó que había concentraciones elevadas de CRF en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión mayor en comparación con controles sanos [Am. J. Psychiatry, 144(7), 873 (1987)]; que los niveles de ARNm de CRF en el hipotálamo de pacientes depresivos son mayores que en individuos sanos [Am. J. Psychiatry, 152, 1372 (1995)]; que los receptores de CRF en la corteza cerebral están reducidos en víctimas de suicidios [Arch. Gen. Psychiatry, 45, 577 (1988)]; que, en pacientes depresivos, el aumento de ACTH en plasma se disminuye con la administración de CRF [N. Engl. J. Med., 314, 1329 (1986)]; que los niveles de CRF en el líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes de ansiedad con trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático o síndrome de Tourette son mayores que en individuos sanos [Arch. Gen. Psychiatry, 51, 794 (1994); Am. J. Psychiatry, 154, 624 (1997); Biol. Psychiatry, 39, 776 (1996)]; que, en pacientes con trastornos de pánico, el aumento de ACTH en plasma se disminuye con la administración de CRF [Am. J. Psychiatry, 143, 896 (1986)]; y que se ha observado un comportamiento de ansiedad en animales experimentales mediante la administración central de CRF [Brain Res., 574, 70 (1992); J. Neurosci., 10(1), 176 (1992)]. Además, se observa un comportamiento de ansiedad con más frecuencia en ratones que sobreexpresan CRF en comparación con los ratones normales [J. Neurosci., 14(5), 2579 (1994)], y los niveles de CRF en el locus coeruleus se reducen mediante la administración de ansiolíticos [J. Pharmaco. Exp. Ther., 258, 349 (1991)]. Además, el péptido antagonista de CRF conocido como CRF (9-41)  $\alpha$ -helicoidal presenta un efecto ansiolítico en modelos animales [Brain Res., 509, 80 (1990); Regulatory Peptides, 18, 37 (1987); J. Neurosci., 14(5), 2579 (1994)]; el síndrome de abstinencia con comportamiento anormal debido al alcohol o drogas adictivas tales como cocaína se inhibe por el péptido antagonista de CRF CRF(9-41)  $\alpha$ -helicoidal [Psychopharmacology, 103, 227 (1991)]; el CRF inhibe el comportamiento sexual en ratas [Nature, 305, 232 (1983)]; el CRF reduce el sueño en ratas y, por lo tanto, está implicado en trastornos del sueño [Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 699 (1987)]; el péptido antagonista de CRF CRF(9-41)  $\alpha$ -helicoidal suprime la lesión cerebral o las alteraciones del electroencefalograma debidas a isquemia cerebral o activación del receptor NMDA [Brain Res., 545, 339 (1991), Brain Res., 656, 405 (1994)]; el CRF provoca electroencefalograma e induce convulsiones [Brain Res., 278, 332 (1983)]; en pacientes esquizofrénicos, los niveles cerebrospinales de CRF están elevados en comparación con los individuos sanos [Am. J. Psychiatry, 144(7), 873 (1987)]; el contenido de CRF en la corteza cerebral está reducido en pacientes con Alzheimer, pacientes con Parkinson y pacientes con parálisis supranuclear progresiva [Neurology, 37, 905 (1987)]; y el CRF está reducido en los ganglios en la enfermedad de Huntington [Brain Res., 437, 355 (1987), Neurology, 37, 905 (1987)]. Además, se ha descubierto que la administración de CRF aumenta el aprendizaje y la memoria en ratas [Nature, 378, 284 (1995); Neuroendocrinology, 57, 1071 (1993)], y los niveles de CRF del líquido cefalorraquídeo están reducidos en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Se presenta un exceso de secreción de ACTH y adrenocorticosteroides en ratones que sobreexpresan CRF, y estos

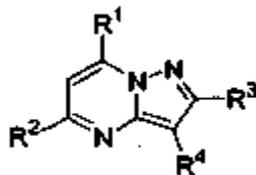
ratones presentan anomalías similares al síndrome de Cushing, incluyendo atrofia muscular, alopecia y esterilidad [Endocrinology, 130(6), 3378 (1992)]; los niveles cefalorraquídeos de CRF están elevados en pacientes con anorexia nerviosa en comparación con individuos sanos y, en pacientes con anorexia nerviosa, el aumento de ACTH en plasma es bajo cuando se administra CRF [J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 319 (1986)]; y el CRF suprime el consumo de alimentos en animales experimentales [Neuropharmacology, 22(3A), 337 (1983)]. Además, el péptido antagonista de CRF CRF(9-41)  $\alpha$ -helicoidal invierte la reducción inducida por estrés en la ingesta de alimentos en modelos animales [Brain Res. Bull., 17(3), 285 (1986)]; el CRF ha reprimido el aumento de peso corporal en animales genéticamente obesos [Physiol. Behav., 45, 565 (1989)]; se ha sugerido una asociación entre los bajos niveles de CRF y el síndrome de obesidad [Endocrinology, 130, 1931 (1992)]; la acción anoréxica y los efectos reductores del peso corporal de los inhibidores de la recaptación de serotonina se ha asociado de forma posible a la liberación de CRF [Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)]; y el CRF actúa de forma central o periférica para inhibir la contracción gástrica y reducir el vaciado gástrico [Regulatory Peptides, 21, 173 (1988); Am. J. Physiol., 253, G241 (1987)]. Además, la función gástrica reducida inducida por cirugía abdominal se invierte por el péptido antagonista de CRF CRF(9-41)  $\alpha$ -helicoidal [Am. J. Physiol., 262, G616 (1992)]; y el CRF promueve la secreción de ión bicarbonato en el estómago, reduciendo de esta manera la secreción de ácido gástrico y reprimiendo las úlceras inducidas por estrés por inmovilización a baja temperatura [Am. J. Physiol., 258, G152 (1990)]. Además, la administración de CRF aumenta las úlceras en animales no sometidos a estrés por inmovilización [Life Sci., 45, 907 (1989)], y el CRF suprime el tránsito en el intestino delgado y promueve el tránsito en el intestino grueso, e induce la defecación. Además, el péptido antagonista de CRF CRF(9-41)  $\alpha$ -helicoidal tiene un efecto inhibitorio contra la secreción de ácido gástrico inducida por estrés por inmovilización y el vaciado gástrico reducido, y el tránsito del intestino delgado reducido y el tránsito del intestino grueso acelerado [Gastroenterology, 95, 1510 (1988)]; el estrés psicológico en individuos sanos aumenta la ansiedad o las sensaciones de gas y dolor abdominal durante la distensión colónica y el CRF reduce el umbral de malestar [Gastroenterol., 109, 1772 (1995); Neurogastroenterol. Mot., 8, 9 (1996)]; los pacientes con síndrome del intestino irritable experimentan una aceleración excesiva de la motilidad colónica con la administración de CRF en comparación con los individuos sanos [Gut, 42, 845 (1998)]; la administración de CRF aumenta la presión sanguínea, el ritmo cardíaco y la temperatura corporal, mientras que el péptido antagonista de CRF CRF(9-41)  $\alpha$ -helicoidal suprime los aumentos inducidos por estrés en la presión sanguínea, ritmo cardíaco y temperatura corporal [J. Physiol., 460, 221 (1993)]; la producción de CRF está aumentada localmente en sitios de inflamación en animales experimentales y en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumática [Science, 254, 421 (1991); J. Clin. Invest., 90, 2555 (1992); J. Immunol., 151, 1587 (1993)]; el CRF provoca la desgranulación de mastocitos y promueve la permeabilidad vascular [Endocrinology, 139(1), 403 (1998); J. Pharmacol. Exp. Ther., 288(3), 1349 (1999)]; se ha detectado CRF en pacientes con tiroiditis autoinmune [Am. J. Pathol., 145, 1159 (1994)]; la administración de CRF a ratas con encefalomiелitis autoinmune experimental ha reprimido notablemente la progresión de síntomas tales como parálisis [J. Immunol., 158, 5751 (1997)]; y la urocortina (un análogo de CRF) ha aumentado la secreción de hormona de crecimiento en un sistema de cultivo de adenoma de pituitaria de un paciente con acromegalia [Endocri. J., 44, 627 (1997)]. Además, el CRF estimula la secreción de citocinas tales como la interleucina-1 y la interleucina-2 por los leucocitos [J. Neuroimmunol., 23, 256 (1989); Neurosci. Lett., 120, 151 (1990)]; y tanto la administración de CRF como el estrés suprimen la proliferación de linfocitos T y la actividad de las células citotóxicas naturales. El péptido antagonista de CRF CRF(9-41)  $\alpha$ -helicoidal mejora la función reducida de estas células inmunes debida a la administración de CRF o a estrés [Endocrinology, 128(3), 1329 (1991)] y la ventilación se aumenta notablemente por la administración de CRF [Eur. J. Pharmacol., 182, 405 (1990)]. Finalmente, se han observado una respiración agravada e insomnio como resultado de la administración de CRF a pacientes de edad avanzada con respiración artificial crónica [Acta Endocrinol. Copenh., 127, 200 (1992)].

La investigación citada anteriormente sugiere que puede esperarse que los antagonistas de CRF presenten excelentes efectos para el tratamiento o prevención de depresiones y de síntomas depresivos tales como depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos infantiles y depresión posparto, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno afectivo, distimia, trastorno bipolar, personalidad ciclotímica, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa tal como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, demencia multiinfarto, demencia senil, anorexia nerviosa, aumento del apetito y otros trastornos de la alimentación, obesidad, diabetes, dependencia del alcohol, farmacofilia para drogas tales como cocaína, heroína y benzodiazepinas, síndrome de abstinencia de drogas o alcohol, trastorno del sueño, insomnio, migraña, dolor de cabeza inducido por estrés, dolor de cabeza inducido por contracturas musculares, lesión neuronal isquémica, lesión neuronal excitotóxica, ictus, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, espasmo muscular, síndrome de fatiga crónica, enanismo psicosocial, epilepsia, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, quirosposmo, torticolis espasmódico, síndrome cervicobraquial, glaucoma primario, síndrome de Meniere, desequilibrio autonómico, alopecia, neurosis tales como neurosis cardíaca, neurosis gástrica y neurosis vesical, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea, estreñimiento, ileo postoperatorio, trastornos gastrointestinales asociados con estrés y vómito nervioso, hipertensión, trastornos cardiovasculares tales como angina de pecho nerviosa, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de hiperventilación, asma bronquial, apneusis, síndrome de muerte súbita del lactante, trastornos inflamatorios (por ejemplo, artritis reumática, osteoartritis, lumbago, etc.), dolor, alergosis (por ejemplo dermatitis atópica, eccema, urticaria, psoriasis, etc.), impotencia, trastorno menopáusico, trastorno de fertilización, esterilidad, cáncer, disfunción inmune relacionada con

la infección por VIH, disfunción inmune inducida por estrés, estrés hemorrágico, síndrome de Cushing, trastorno de la función del tiroides, encefalomiелitis, acromegalia, incontinencia, osteoporosis y similares. Como ejemplos de antagonistas del CRF se han presentado péptidos antagonistas del receptor de CRF con modificaciones o deleciones de partes de la secuencia de aminoácidos del CRF humano o de otro mamífero, y dichos antagonistas han mostrado efectos inhibidores de la liberación de ACTH o efectos ansiolíticos [Science, 224, 889(1984), J. Pharmacol. Exp. Ther., 269, 564 (1994), Brain Research Reviews, 15, 71 (1990)]. Sin embargo, los derivados de péptidos tienen bajo valor de utilidad como fármacos desde el punto de vista de la farmacocinética, incluyendo su estabilidad química en el organismo, absorción oral, biodisponibilidad y migración al interior del cerebro.

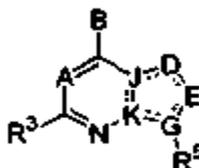
Por otro parte, también se han presentado los siguientes antagonistas de CRF no peptídicos.

10 [1] Compuestos representados por la fórmula:



[en la que R<sup>1</sup> representa NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, etc.; R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, etc.; R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, etc.; R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, etc.; R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-8</sub>, etc.; y Ar representa fenilo, etc.], estereoisómeros de los mismos o sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los anteriores (WO97/29109);

15 [2] Compuestos representados por la fórmula:



[en la que las líneas de puntos representan enlaces sencillos o dobles enlaces; A representa CR<sup>7</sup>, etc.; B representa NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, etc.; J y K son iguales o diferentes y representan nitrógeno, etc.; D y E son iguales o diferentes y representan nitrógeno, etc.; G representa nitrógeno, etc.; R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, etc.; R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-12</sub>, etc.; y R<sup>7</sup> representa hidrógeno, etc.] o sales farmacológicamente aceptables de los mismos (WO98/08847);

[3] Los compuestos de anilopirimidina descritos en el documento WO95/10506, los compuestos de pirazolopiridina descritos en el documento WO95/34563, los compuestos de pirazol descritos en el documento WO94/13661, los compuestos de pirazol y compuestos de pirazolopirimidina descritos en el documento WO94/13643, los compuestos de aminopirazol descritos en el documento WO94/18644 los compuestos de pirazolopirimidina descritos en el documento WO94/13677, los compuestos de pirrolopirimidina descritos en el documento WO94/13676, los compuestos de tiazol descritos en los documentos EP-659747 y EP-611766, los compuestos de anilopirimidina descritos en J. Med. Chem., 39, 4358(1996), los compuestos de anilotriazina descritos en ibid. 39, 4354(1996) y los compuestos de tienopirimidina descritos en el documento WO97/29110; y

30 [4] Como compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina, los compuestos descritos, por ejemplo, en los documentos EP4.33854, EP433853 o US5445943.

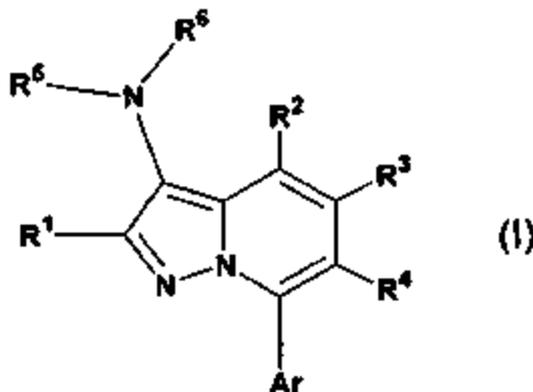
### Divulgación de la Invención

Como se ha mencionado anteriormente, se desea fervientemente proporcionar antagonistas del receptor de CRF que sean útiles como fármacos, pero aún no se han descubierto agentes clínicamente eficaces que presenten un antagonismo del receptor de CRF excelente y que satisfagan las necesidades de actividad farmacológica, dosificación y seguridad como medicamentos. Por lo tanto es un objeto de la presente invención investigar y descubrir dichos antagonistas del receptor de CRF excelentes.

Como resultado de la investigación y examen muy diligentes a la luz de las circunstancias descritas anteriormente, los autores de la presente invención han descubierto nuevos compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina que muestran excelente antagonismo del receptor de CRF.

La invención proporciona:

<1> un compuesto representado por la fórmula general:



[en la que  $R^1$  representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano o la fórmula  $-G^1-R^{1a}$  (en la que  $G^1$  representa un enlace sencillo, metileno, oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NR^{1b}$ ,  $-C(O)-NR^{1b}$ ,  $-S(O)_2-NR^{1b}$ ,  $-NR^{1b}-C(O)-$  o  $-NR^{1b}-S(O)_2-$ ; y cada uno de  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  representan independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalquenilo  $C_{5-8}$ );

cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, arilo  $C_{6-14}$ , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros o la fórmula  $-G^2-R^{2a}$  (en la que  $G^2$  representa un enlace sencillo, alquilenilo  $C_{1-6}$ , oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NR^{2b}$ ,  $-C(O)-NR^{2b}$ ,  $-S(O)_2-NR^{2b}$ ,  $-NR^{2b}-C(O)-$  o  $-NR^{2b}-S(O)_2-$ ; cada uno de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalquenilo  $C_{5-8}$ );

$R^2$  y  $R^3$  o  $R^3$  y  $R^4$  pueden unirse para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo y que contienen opcionalmente carbonilo en el anillo;

cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  representan independientemente la fórmula  $-X^5-X^6-X^1$  (en la que  $X^5$  representa un enlace sencillo o  $-CO-$ ;  $X^6$  representa un enlace sencillo,  $-NR^{3a}$ , oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo, alquilenilo  $C_{1-10}$ , alquenileno  $C_{2-10}$  o alquinileno  $C_{2-10}$ ; y cada uno de  $X^7$  y  $R^{3a}$  representan independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquenilo  $C_{5-8}$ , arilo  $C_{6-14}$ , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un grupo de anillo condensado con benceno de 9 a 11 miembros, un grupo de anillo condensado con heteroarilo de 8 a 11 o un grupo de anillo hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros);

$R^5$  y  $R^6$  pueden unirse para formar un anillo de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente 1 a 4 heteroátomos en el anillo y que contiene opcionalmente carbonilo en el anillo;

$R^6$  y  $R^2$  pueden unirse para formar un anillo de 6 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos en el anillo y que contiene opcionalmente carbonilo en el anillo; y

Ar representa arilo  $C_{6-14}$ , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, un grupo de anillo condensado con benceno de 9 a 11 miembros o un grupo de anillo condensado con heteroarilo de 8 a 11 miembros; con la condición de que cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y Ar pueden tener independientemente de 1 a 4 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes que se indica a continuación;

<Grupo A de Sustituyentes>

El grupo que consiste en metilendioxi, etilendioxi y la fórmula  $-V^1-V^2-V^3$  (en la que  $V^1$  representa un enlace sencillo, alquilenilo  $C_{1-6}$ , alquenileno  $C_{2-6}$ , alquinileno  $C_{2-6}$ , oxígeno, azufre, carbonilo,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$  o  $-NR^{3b}$ ;  $V^2$  representa un enlace sencillo o alquilenilo  $C_{1-6}$ ; y cada uno de  $V^3$  y  $R^{3b}$  representa independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquenilo  $C_{5-8}$ , arilo  $C_{6-14}$ , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi  $C_{1-6}$  o la fórmula  $-N(R^{3c})R^{3d}$  (en la que cada uno de  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  representa independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ )), una sal del mismo o un hidrato del anterior.

<2> un compuesto de acuerdo con <1>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^1$  es la fórmula  $-G^{10}-R^{10}$  (en la que  $G^{10}$  representa un enlace sencillo, metileno, oxígeno, azufre, sulfinilo o sulfonilo y  $R^{10}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógeno, alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-8}$ );

<3> un compuesto de acuerdo con <2>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^{10}$  es metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

<4> un compuesto de acuerdo con <1>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^1$  es metoxi;

<5> un compuesto de acuerdo con <1>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^1$  es etilo;

<6> un compuesto de acuerdo con <1>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^1$  es metiltio;

5 <7> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <6>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representa independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo o la fórmula  $-G^{20}-R^{20}$  (en la que  $G^{20}$  representa un enlace sencillo, oxígeno, azufre, sulfinilo o sulfonilo, y  $R^{20}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógeno, alqueno  $C_{2-10}$ , alquino  $C_{2-10}$  o cicloalquilo  $C_{3-8}$ );

10 <8> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <6>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno;

<9> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <8>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que Ar es fenilo, 1,3-benzodioxolilo, naftilo, piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, oxazolilo o isoxazolilo y Ar puede tener de 1 a 4 grupos seleccionados entre el Grupo B de Sustituyentes que se indica a continuación;

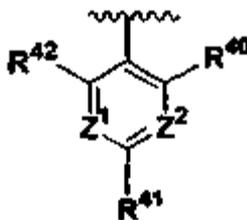
15 <Grupo B de Sustituyentes>

El grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, metilendioxi, etilenioxi, la fórmula  $-V^4-V^5$  (en la que  $V^4$  representa un enlace sencillo, oxígeno o azufre, y  $V^5$  representa alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-8}$ ) y la fórmula  $-N(R^{5a})R^{5b}$  (en la que cada uno de  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  representa independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ );

20 <10> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <9>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que Ar es fenilo o piridilo y Ar puede tener opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo B de Sustituyentes en <9>;

<11> un compuesto de acuerdo con <9> o <10>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que el Grupo B de sustituyentes es el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , dimetilamino y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

25 <12> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <8>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que Ar es la fórmula:



30 (en la que cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  representa independientemente metoxi, etoxi, etilo, metilo, dimetilamino o halógeno,  $R^{42}$  representa hidrógeno, metoxi, metilo, dimetilamino o halógeno, y cada uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  representa independientemente metino o nitrógeno);

<13> un compuesto de acuerdo con <12>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $Z^1$  y  $Z^2$  are metino;

35 <14> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <13>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^5$  es un enlace sencillo y  $X^6$  es un enlace sencillo, alqueno  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, alqueno  $C_{2-6}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes o alquino  $C_{2-6}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes.

40 <15> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <13>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^5$  es un enlace sencillo y  $X^6$  es un enlace sencillo o alqueno  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo C de Sustituyentes que se indica a continuación;

<Grupo C de Sustituyentes>

El grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , nitrilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  y alquilo  $C_{1-6}$ ;

<16> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <13>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^5$  es un enlace sencillo y  $X^6$  es un enlace sencillo, 1,2-etileno o metileno;

5 <17> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <16>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es alquilo  $C_{1-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, alqueno  $C_{2-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, alquino  $C_{2-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, cicloalqueno  $C_{5-8}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, arolo  $C_{6-14}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes o un grupo de anillo hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes;

15 <18> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <16>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es alquilo  $C_{1-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes o un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes;

20 <19> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <16>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es alquilo  $C_{1-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo D de Sustituyentes que se indica a continuación, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo D de Sustituyentes que se indica a continuación, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo D de Sustituyentes que se indica a continuación  
25 o un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo D de Sustituyentes que se indica a continuación;

<Grupo D de Sustituyentes>

El grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , nitrilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , dimetilamino y alquilo  $C_{1-6}$ ;

30 <20> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <16>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$  que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tetrahydrofuranoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación,  
35 tetrahydrotiofenilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, dihidropiranoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tetrahydropiranoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, dioxolanoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación,  
40 pirrolidin-2-onilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, dihydrofuran-2-onilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, furanoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tienilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, pirrolidinilo que tiene  
45 opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, piperidilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, oxazolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, isoxazolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tiazolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, pirrolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, pirazolilo que tiene  
50 opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, morfolinilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, dioxolanoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación o piridilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación;

<Grupo E de Sustituyentes>

El grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, dimetilamino, ciano, cloro y flúor;

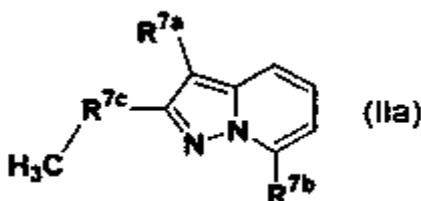
<21> un compuesto de acuerdo con <20>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que el Grupo E

de Sustituyentes es el grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamino, cloro y flúor;

5 <22> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <16>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , tetrahydrofuranoílo, tetrahydrotiofenilo, dihidropiraniilo, tetrahydropiraniilo, dioxolaniilo, pirrolidin-2-oniilo, dihydrofuran-2-oniilo, furaniilo, tieniilo, pirrolidinilo, piperidilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, morfolinilo, dioxaniilo o piridilo;

<23> un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <16>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , tetrahydrofuranoílo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydropiraniilo, dioxolaniilo, furaniilo, tieniilo, oxazolilo, dioxaniilo, piridilo, piperidilo o tiazolilo;

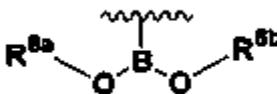
<24> un compuesto representado por la fórmula:



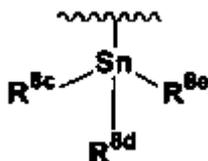
10 [en la que  $R^{7a}$  representa hidrógeno, nitro,  $-NO$  o  $-NHR^{7d}$  (en el que  $R^{7d}$  representa hidrógeno, t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo);

$R^{7c}$  representa metileno, oxígeno o azufre; y

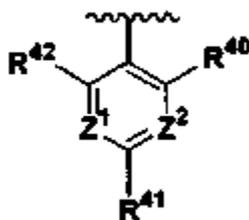
$R^{7b}$  representa hidrógeno, halógeno, la fórmula:



15 (en la que cada uno de  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  representa independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  pueden unirse para formar 1,2-etileno, 1,3-propileno o 2,3-dimetilbutan-2,3-diilo), la fórmula:



(en la que cada uno de  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  y  $R^{8e}$  representa independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ) o la fórmula:



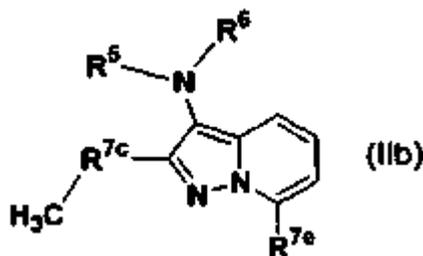
20 (en la que cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  representan independientemente metoxi, etoxi, etilo, dimetilamino, metilo o halógeno,  $R^{42}$  representa hidrógeno, metoxi, metilo o halógeno, y cada uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  representan independientemente metino o nitrógeno), con la condición de que los compuestos que satisfacen las siguientes condiciones (1), (2) o (3) no se incluyan en las definiciones anteriores:

25 (1)  $R^{7c}$  es oxígeno,  $R^{7b}$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  es hidrógeno, nitro,  $-NO$  o  $-NH_2$ , (2)  $R^{7c}$  es azufre,  $R^{7b}$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  es nitro o  $-NH_2$  o (3)  $R^{7c}$  es metileno,  $R^{7b}$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  es  $-NO$ ], una sal del mismo o un hidrato del anterior;

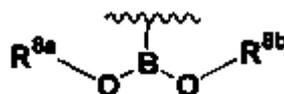
<25> un compuesto de acuerdo con <24>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son hidrógeno;

<26> un compuesto de acuerdo con <24>, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^{7b}$  no es hidrógeno;

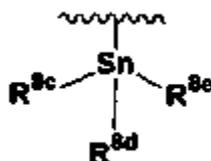
5 <27> un compuesto representado por la fórmula general:



[en la que  $R^5$  y  $R^6$  tienen la misma definición que  $R^5$  y  $R^6$  en <1>, respectivamente;  $R^{7c}$  representa metileno, oxígeno o azufre; y  $R^{7e}$  representa halógeno, la fórmula:



10 (en la que cada uno de  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  representa independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  pueden unirse para formar 1,2-etileno, 1,3-propileno o 2,3-dimetilbutan-2,3-diilo) o la fórmula:



(en la que cada  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  y  $R^{8e}$  representa independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ), una sal del mismo o un hidrato del anterior;

15 <28> un antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF) que comprende un compuesto de acuerdo con <1>;

<29> un antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-1 o del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-2 que comprende un compuesto de acuerdo con <1>;

20 <30> un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad asociada con el Factor de Liberación de Corticotropina (CRF), que comprende un compuesto de acuerdo con <1>;

<31> un agente terapéutico o profiláctico para la depresión, síntomas depresivos, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno afectivo, distimia, trastorno bipolar, personalidad ciclotímica o esquizofrenia, que comprende un compuesto de acuerdo con <1>;

25 <32> un agente terapéutico o profiláctico para un síntoma depresivo que es depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos infantiles o depresión posparto, que comprende un compuesto de acuerdo con <1>;

30 <33> un agente terapéutico o profiláctico para úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastornos gastrointestinales asociados con el estrés o vómito nervioso, que comprende un compuesto de acuerdo con <1>;

<34> un agente a terapéutico o profiláctico para la enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, demencia multiinfarto, demencia senil, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, obesidad, diabetes, dependencia del alcohol, farmacofilia, síndrome de abstinencia de drogas, síndrome de abstinencia de alcohol, trastorno del sueño, insomnio, migraña, dolor de cabeza inducido por estrés,

dolor de cabeza inducido por contracturas musculares, lesión neuronal isquémica, lesión neuronal excitotóxica, ictus, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, espasmo muscular, síndrome de fatiga crónica, enanismo psicosocial, epilepsia, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, quirospasmo, tortícolis espasmódica, síndrome cervicobraquial, glaucoma primario, síndrome de Meniere, 5  
desequilibrio autonómico, alopecia, neurosis, hipertensión, trastorno cardiovascular, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de hiperventilación, asma bronquial, apneusis, síndrome de muerte súbita del lactante, trastorno inflamatorio, dolor, alergosis, impotencia, trastorno menopáusico, trastorno de fertilización, esterilidad, cáncer, disfunción inmune inducida por infección por VIH, disfunción inmune inducida por estrés, 10  
estrés hemorrágico, síndrome de Cushing, trastorno de la función del tiroides, encefalomiелitis, acromegalia, incontinencia u osteoporosis, que comprende un compuesto de acuerdo con <1> ;

<35> el uso de un compuesto de acuerdo con <1> o una sal del mismo para la fabricación de un antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF);

<36> el uso de un compuesto de acuerdo con <1> o una sal del mismo para la fabricación de un antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-1 o antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-2; 15

<37> el uso de un compuesto de acuerdo con <1> o una sal del mismo para la fabricación de un agente terapéutico o profiláctico para depresión, síntomas depresivos, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno afectivo, distimia, trastorno bipolar, personalidad ciclotímica, esquizofrenia, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastornos gastrointestinales asociados con estrés o vómito nervioso. 20

### **Mejor Modo Para Realizar la Invención**

La presente invención se explicará a continuación con más detalle.

Varias de las fórmulas estructurales proporcionadas para los compuestos a lo largo de la presente memoria 25  
descriptiva representarán un isómero específico por conveniencia, pero la invención no se limita a tales isómeros específicos e incluye todos los isómeros y mezclas de isómeros, incluyendo isómeros geométricos, isómeros ópticos derivados de carbonos asimétricos, estereoisómeros y tautómeros, derivados de las estructuras de los compuestos, pudiendo usarse cualquier isómero o mezcla de los mismos. Los compuestos de la invención, por lo tanto, pueden 30  
incluir los que tienen carbonos asimétricos en sus moléculas y que existen como formas ópticamente activas o formas racémicas, y todos estos compuestos se incluyen por la invención sin restricciones. Tampoco hay restricciones sobre ningún polimorfismo cristalino de los compuestos, y puede usarse cualquier forma cristalina sola o en mezclas, mientras que los compuestos de la invención también incluyen anhídridos e hidratos. También se incluyen por las reivindicaciones de la invención metabolitos de los compuestos de la presente invención, producidos por degradación en el cuerpo.

Los símbolos y términos usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se definirán a continuación, con una descripción más detallada de la invención. 35

La expresión “antagonista del receptor de CRF”, como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, se refiere a una sustancia capaz de inactivar receptores de CRF. Dichas sustancias también incluyen las capaces de atenuar o inhibir la actividad fisiológica del CRF.

Como enfermedades incluidas entre “enfermedades asociadas con CRF” o “enfermedades asociadas con receptores de CRF” de acuerdo con la presente memoria descriptiva pueden mencionarse depresión y síntomas depresivos (depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos infantiles, depresión posparto, etc.), manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno afectivo, 45  
distimia, trastorno bipolar, personalidad ciclotímica, esquizofrenia, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastornos gastrointestinales asociados con estrés, vómito nervioso, enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, demencia multiinfarto, demencia senil, anorexia nerviosa, trastornos de la alimentación, obesidad, diabetes, dependencia del alcohol, farmacofilia, síndrome de abstinencia de drogas, síndrome de abstinencia de alcohol, trastorno del sueño, insomnio, migraña, dolor de cabeza inducido por estrés, dolor de cabeza 50  
inducido por contracturas musculares, lesión neuronal isquémica, lesión neuronal excitotóxica, ictus, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, espasmo muscular, síndrome de fatiga crónica, enanismo psicosocial, epilepsia, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, quirospasmo, tortícolis espasmódica, síndrome cervicobraquial, glaucoma primario, síndrome de Meniere, desequilibrio autonómico, alopecia, neurosis, hipertensión, trastornos cardiovasculares, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, 55  
síndrome de hiperventilación, asma bronquial, apneusis, síndrome de muerte súbita del lactante, trastorno inflamatorio, dolor, alergosis, impotencia, trastorno menopáusico, trastorno de fertilización, esterilidad, cáncer, disfunción inmune relacionada con la infección por VIH, disfunción inmune inducida por estrés, estrés hemorrágico,

síndrome de Cushing, trastorno de la función del tiroides, encefalomielitis, acromegalia, incontinencia, osteoporosis y similares. Los compuestos de la invención son eficaces para el tratamiento o prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente.

5 La expresión "enfermedad neurodegenerativa", como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, se refiere a la enfermedad degenerativa aguda o a la enfermedad degenerativa crónica, y específicamente incluye, por ejemplo, neuropatías tales como hemorragia subaracnoidea, trastorno cerebrovascular en fase aguda, etc. y enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espinocerebelar etc. La expresión "trastorno de la alimentación", como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, se refiere a un aumento del apetito, cibofobia y similares. La expresión "trastorno cardiovascular", como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, se refiere a angina de pecho nerviosa y similares. La expresión "trastorno inflamatorio", como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, se refiere, por ejemplo, a artritis reumatoide osteoartritis, lumbago y similares, y el término "alergosis" se refiere, por ejemplo, a dermatitis atópica, eccema, urticaria, soriasis y similares.

15 A lo largo de la presente memoria descriptiva, "*n*-" significa "normal", "*sec*-" significa "secundario" y "*terc*-" y "*t*-" significan "terciario".

Halógeno como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a flúor, cloro, bromo, yodo y similares, prefiriéndose flúor, cloro o bromo.

20 Los términos "alquilo C<sub>1-6</sub>" y "alquilo C<sub>1-10</sub>" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refieren respectivamente a un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 carbonos y son preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-etilpropilo, *n*-hexilo, 1-metil-2-etilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1-propilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo o similares, más preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo, e incluso más preferentemente metilo, etilo o *iso*-propilo.

25 Los términos "alqueno C<sub>2-6</sub>" y "alqueno C<sub>2-10</sub>" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refieren respectivamente a un grupo alqueno lineal o ramificado de 2 a 6 carbonos y un grupo alqueno lineal o ramificado de 2 a 10 carbonos, y los ejemplos preferidos de tales grupos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 3-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-hexanodienilo y 1,6-hexanodienilo.

30 Los términos "alquino C<sub>2-6</sub>" y "alquino C<sub>2-10</sub>" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refieren respectivamente a un grupo alquino de 2 a 6 carbonos y un grupo alquino de 2 a 10 carbonos, y los ejemplos preferidos de tales grupos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-metil-1-propinilo, 1-etinil-2-propinilo, 2-metil-3-propinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, 1,3-hexanodiinilo y 1,6-hexanodiinilo.

35 El término "alquileo C<sub>1-6</sub>" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo divalente obtenido retirando otro hidrógeno de cualquier posición deseada del "alquilo C<sub>1-6</sub>" mencionado anteriormente y pueden mencionarse como grupos específicos metileno, etileno, metiletileno, propileno, etiletileno, 1,1-dimeteileno, 1,2-dimeteileno, trimetileno, 1-metiltrimetileno, 1-etiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 1,1-dimetiltrimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno, preferentemente metileno y 1,2-etileno, y más preferentemente metileno.

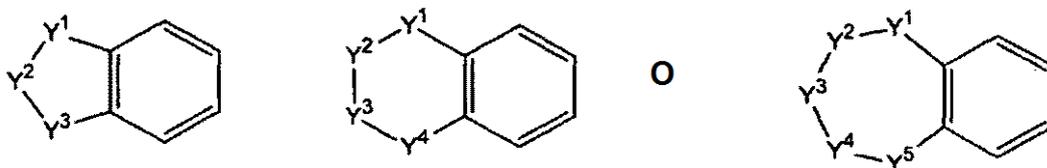
40 El término "alquilenilo C<sub>2-6</sub>" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo divalente obtenido retirando otro hidrógeno del "alqueno C<sub>2-6</sub>" mencionado anteriormente, y pueden mencionarse como ejemplos específicos vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno, preferentemente vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, incluso más preferentemente vinileno, propenileno y butenileno, e incluso más preferentemente 1,2-vinileno y 1,3-propenileno.

45 El término "alquilenilo C<sub>2-6</sub>" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando otro hidrógeno del "alquilenilo C<sub>2-6</sub>" mencionado anteriormente, y pueden mencionarse como ejemplos específicos etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno, preferentemente etinileno, propinileno, butinileno y pentinileno, más preferentemente etinileno, propinileno y butinileno, incluso más preferentemente etinileno y propinileno, y lo más preferido etinileno.

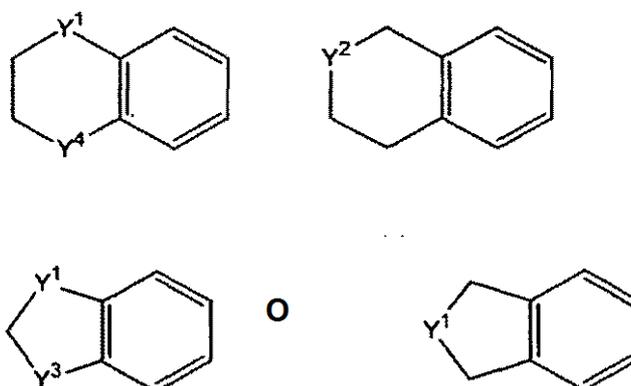
50 El término "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático cíclico de 3 a 8 carbonos y pueden mencionarse como ejemplos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, y más preferentemente ciclopropilo.

55 El término "cicloalqueno C<sub>5-8</sub>" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo cicloalqueno compuesto de 5 a 8 carbonos, y pueden mencionarse como ejemplos ciclohexen-3-ilo, ciclohexen-1-ilo y ciclohexen-3-ilo.

- Los términos "alcoxi C<sub>1-6</sub>" y "alcoxi C<sub>1-10</sub>" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refieren respectivamente un grupo oxi unido con el "alquilo C<sub>1-6</sub>" mencionado anteriormente y un grupo oxi unido con el "alquilo C<sub>1-10</sub>" mencionado anteriormente, y como ejemplos pueden mencionarse metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *sec*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentiloxi, *iso*-pentiloxi, *sec*-pentiloxi, *n*-hexoxi, *iso*-hexoxi, 1,1-dimetilpropiloxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropiloxi, 2-etilpropoxi, 1-metil-2-etilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2-etilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi y hexiloxi, preferentemente metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *sec*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, y más preferentemente metoxi.
- Los términos "alquiltio C<sub>1-6</sub>" y "alquiltio C<sub>1-10</sub>" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refieren respectivamente a un grupo tio unido con el "C<sub>1-6</sub> alquilo" mencionado anteriormente y un grupo tio unido con el "alquilo C<sub>1-10</sub>" mencionado anteriormente, y como ejemplos pueden mencionarse metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *iso*-propiltio, *n*-butiltio, *iso*-butiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, *n*-pentiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etil-propiltio, 2-etilpropiltio, *n*-hexilo, 1-metil-2-etilpropiltio, 1-etil-2-metilpropiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1-propilpropiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 2,2-dimetil-butiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 2-etilbutiltio, 2-metilpentiltio y 3-metilpentiltio.
- El término "alquilsulfinito C<sub>1-6</sub>" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo sulfinito unido con el "alquilo C<sub>1-6</sub>" mencionado anteriormente, y como ejemplos pueden mencionarse metilsulfinito, etilsulfinito, *n*-propilsulfinito e *iso*-propilsulfinito.
- El término "alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo sulfonilo unido con el "C<sub>1-6</sub> alquilo" mencionado anteriormente, y como ejemplos pueden mencionarse metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo e *iso*-propilsulfonilo.
- El término "arilo C<sub>6-14</sub>" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo de anillo hidrocarburo aromático de 6 a 14 carbonos, que puede ser un anillo condensado monocíclico, bicíclico o tricíclico. Como ejemplos preferidos de dichos grupos pueden mencionarse fenilo, indenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, azuleno, heptaleno, bifenilo, indaceno, acenafeno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, ciclopentacloocteno y benzocicloocteno, preferentemente fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo y más preferentemente fenilo.
- La expresión "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros" usada a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo heterociclo aromático de 5 a 14 miembros, que es un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Como ejemplos específicos de dichos grupos pueden mencionarse grupos heteroarilo que contienen nitrógeno, tales como pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, benzotriazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indolidinilo, purinilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolidilo, ftalazilo, naftilidinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, imidazotriazinilo, pirazinopiridazinilo, acridinilo, fenantridinilo, carbazolilo, carbazolinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo y pirazolopiridinilo; grupos heteroarilo que contienen azufre, tales como tienilo y benzotienilo; grupos heteroarilo que contienen oxígeno, tales como furilo, piranilo, ciclopentapiranilo, benzofurilo e isobenzofurilo; y grupos heteroarilo que contienen dos o más heteroátomos diferentes, tales como tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, fenoxazinilo, oxazolilo, isoxazoilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, pirazoloxazolilo, imidazotiazolilo, tienofuranilo, furopirrolilo, piridoxazinilo y benzo[1,2,5]tiadiazolilo.
- El "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros" es preferentemente pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo u oxadiazolilo y más preferentemente piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo u oxazolilo.
- La expresión "grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros" usada a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros entre los grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros mencionados anteriormente y pueden mencionarse como ejemplos específicos pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo, y más preferentemente piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo u oxazolilo.
- El término "un grupo de anillo condensado de benceno de 9 a 11 miembros" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo bicíclico que comprende un anillo no aromático condensado con un anillo de benceno y que tiene de 9 a 11 átomos que componen el anillo del grupo de anillo. El "el anillo condensado de benceno de 9 a 11 miembros" de un "grupo de anillo condensado de benceno de 9 a 11 miembros" es un anillo representado por la siguiente fórmula:

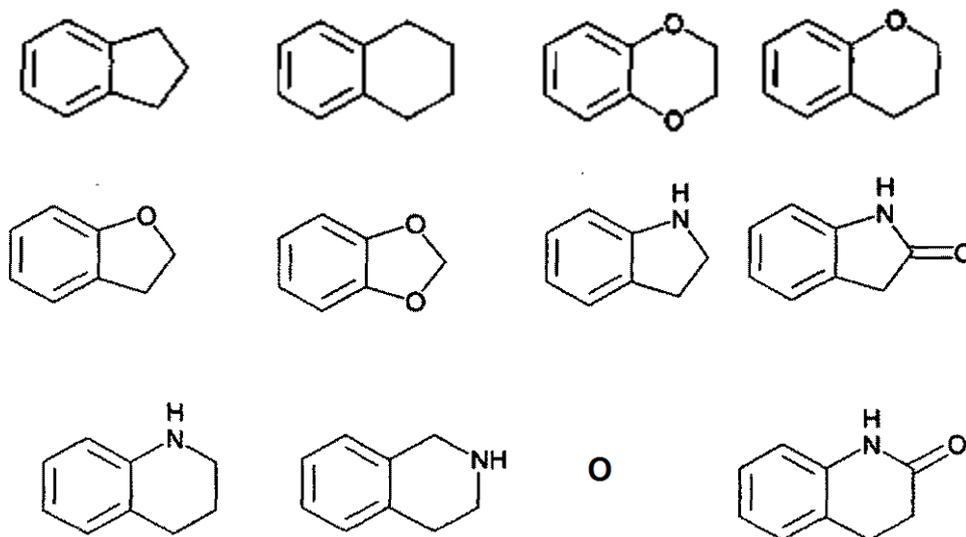


(en la que  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4$  e  $Y^5$  representan carbonilo, oxígeno, azufre, metileno o la fórmula  $-NR^{31}$  (en la que  $R^{31}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ) y dicho "anillo condensado de benceno de 9 a 11 miembros" es preferentemente un anillo representado por la fórmula:

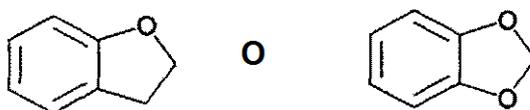


5

(en la que  $Y^1, Y^2, Y^3$  e  $Y^4$  tienen las mismas definiciones que anteriormente), más preferentemente un anillo representado por las fórmulas:



10 e incluso más preferentemente un anillo representado por la fórmula:



La expresión "grupo de anillo condensado de benceno de 9 a 11 miembros" se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada del "anillo condensado de benceno de 9 a 11 miembros".

La expresión "grupo de anillo condensado de heteroarilo de 8 a 11 miembros" usada a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo bicíclico que comprende un anillo no aromático condensado con "heterociclo aromático de 5 a 6 miembros", tal como piridina, tiofeno o furano, y que tiene de 8 a 11 átomos componiendo el anillo del grupo de anillo.

5 La expresión "grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 8 miembros" usada a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a:

- 10 [1] un grupo cíclico no aromático monocíclico,  
 [2] que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo del grupo cíclico,  
 [3] que contiene 1 ó 2 heteroátomos entre los átomos del anillo del grupo cíclico,  
 [4] incluyendo opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo, e  
 [5] incluyendo opcionalmente de 1 a 3 carbonilos en el anillo.

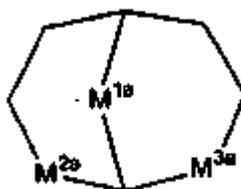
15 Como ejemplos específicos del "heterociclo no aromático monocíclico de 4 a 8 miembros" de un "grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 8 miembros" pueden mencionarse pirrolidina, piperidina, azepano, piridona, pirazinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, tiazolidina, dioxano, imidazolina, tiazolina, azetidina, oxetano, tietano, dioxolano, piperidin-4-ona, piperidin-3-ona, piperidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano-2-ona y 3,4-dihidro-2H-pirano.

Un "grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 8 miembros" es un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un "heterociclo aromático monocíclico de 4 a 8 miembros".

20 La expresión "anillo de hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un anillo de hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 átomos de carbono en el anillo.

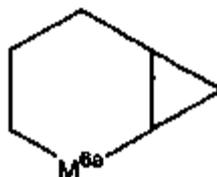
Específicamente, se refiere a

- [1] un anillo hidrocarburo representado por la fórmula:



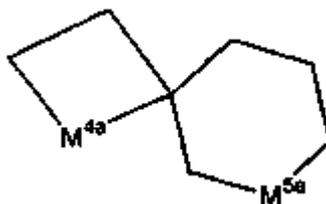
25 (en la que cada uno de  $M^{1a}$ ,  $M^{2a}$  y  $M^{3a}$  representa independientemente la fórmula  $-(CH_2)_{m1}-$  (en la que  $m1$  es un número entero de 0-2), con la condición de que  $M^{1a}$ ,  $M^{2a}$  y  $M^{3a}$  no sean todos  $-(CH_2)_0-$ ),

- [2] un anillo hidrocarburo representado por la fórmula:



(en la que  $M^{6a}$  representa la fórmula  $-(CH_2)_{m3}-$  (en la que  $m3$  es un número entero de 0-3)) o

- [3] un anillo hidrocarburo representado por la fórmula:



30 (en la que cada uno de  $M^{4a}$  y  $M^{5a}$  representa independientemente la fórmula  $-(CH_2)_{m2}-$  (en la que  $m2$  es un

número entero de 0-3)).

Como ejemplos específicos del "anillo de hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros" pueden mencionarse biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano, biciclo[4.4.0]decano(decahidronaftaleno), octahidroindeno(biciclo[4.3.0]nonano), biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[3.2.1]octano, espiro[4.5]decano, espiro[3,5]nonano, norbornano, adamantano, biciclo[1.1.0]butano, espiro[2.2]pentano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, nortricyclano, quadriciclano, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[2.2.2]octano, perhidroquinaceno, biciclo[3.3.3]undecano y perhidroantraceno.

El "ciclo de hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros" es preferentemente biciclo[4.4.0]decano(decahidronaftaleno), octahidroindeno(biciclo[4.3.0]nonano), biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[3.2.1]octano, espiro[5.4]decano o espiro[3.5]nonano y más preferentemente biciclo[4.4.0]decano(decahidronaftaleno) u octahidroindeno(biciclo[4.3.0]nonano).

La expresión "grupo de anillo de hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros" usada a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada del "ciclo de hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros" mencionado anteriormente.

La expresión "grupo heterocíclico no aromático bicíclico de 7 a 12 miembros" usada a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a

- [1] un grupo cíclico no aromático bicíclico,
- [2] que tiene de 7 a 12 átomos en el anillo del grupo bicíclico,
- [3] que contiene de 1 a 3 heteroátomos entre los átomos del anillo del grupo cíclico,
- [4] que incluye opcionalmente de 1 a 3 dobles enlaces en el anillo, y
- [5] que incluye opcionalmente de 1 a 3 carbonilos en el anillo.

Es decir, un "grupo heterocíclico no aromático bicíclico de 7 a 12 miembros" es uno monovalente obtenido a partir del "ciclo de hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros" mencionado anteriormente por [1] reemplazo de cualquiera de 1 a 3 metino o metileno en el anillo con oxígeno, azufre, nitrógeno o -NH-, y después [2] retirada de un átomo de hidrógeno en cualquier posición deseada del anillo.

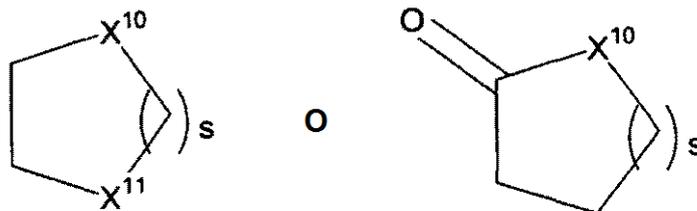
La expresión "grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros" usada a lo largo de la presente memoria descriptiva tiene de 4 a 14 miembros y se refiere a

- [1] un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico,
- [2] que tiene de 4 a 14 átomos en el anillo del grupo cíclico,
- [3] que contiene de 1 a 3 heteroátomos entre los átomos del anillo del grupo cíclico,
- [4] que incluye opcionalmente de 1 a 3 dobles enlaces en el anillo, y
- [5] que incluye opcionalmente de 1 a 3 carbonilos en el anillo.

Específicamente, por ejemplo, se refiere al "grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 8 miembros" o "grupo heterocíclico no aromático bicíclico de 7 a 12 miembros".

El "grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros" es preferentemente un "grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros" como se ha definido anteriormente y más preferentemente puede mencionarse tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydropiranilo, dioxoranoilo, pirrolidin-2-onilo, dihydrofuran-2-onilo y piperidinilo.

El término "grupo heterocíclico 4 a 7 miembros" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a grupos heterocíclicos de 4 a 7 miembros entre los grupos a los que se hace referencia por "grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros" como se ha definido anteriormente. Específicamente, se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo representado, por ejemplo, por la fórmula:



(en la que  $X^{10}$  representa azufre, oxígeno o  $-NX^{12}$  (en la que  $X^{12}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ),  $X^{11}$  representa metileno, azufre, oxígeno o  $-NX^{13}$  (en la que  $X^{13}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ) y s representa un número entero de 1-3) y preferentemente pueden mencionarse tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydropiranilo, dioxoranoilo, pirrolidin-2-onilo, dihydrofuran-2-onilo y piperidinilo. El término "tetrahydrofuranoilo" usados a lo largo de

la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo tetrahidrofurano y pueden mencionarse específicamente tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo.

5 El término "tetrahidrotiofenilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo tetrahidrotiofeno y pueden mencionarse específicamente tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo.

El término "tetrahidropirano" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo tetrahidropirano y pueden mencionarse específicamente tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo.

10 El término "dioxolanilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo dioxolano y pueden mencionarse específicamente dioxolan-2-ilo y dioxolan-4-ilo.

15 El término "pirrolidin-2-onilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de pirrolidin-2-ona y pueden mencionarse específicamente pirrolidin-2-on-1-ilo, pirrolidin-2-on-3-ilo, pirrolidin-2-on-4-ilo y pirrolidin-2-on-5-ilo.

El término "furanilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo furano y pueden mencionarse específicamente 2-furanilo y 3-furanilo.

20 El término "tienilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo tiofeno y pueden mencionarse específicamente 2-tienilo y 3-tienilo.

El término "pirrolidinilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de pirrolidina y pueden mencionarse específicamente 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo.

25 El término "piperidilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de piperidina y pueden mencionarse específicamente 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo.

30 El término "oxazolilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de oxazol y pueden mencionarse específicamente 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo.

El término "isoxazolilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo isoxazol anillo y pueden mencionarse específicamente 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo y 5-isoxazolilo.

35 El término "tiazolilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de tiazol y pueden mencionarse específicamente 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo.

El término "pirrolilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de pirrol y pueden mencionarse específicamente 1-pirrolilo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo.

40 El término "pirazolilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de pirazol y pueden mencionarse específicamente 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo y 5-pirazolilo.

45 El término "morfolinilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un morfolina anillo y pueden mencionarse específicamente 4-morfolinilo, 2-morfolinilo y 3-morfolinilo.

El término "piridilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de piridina y pueden mencionarse específicamente 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

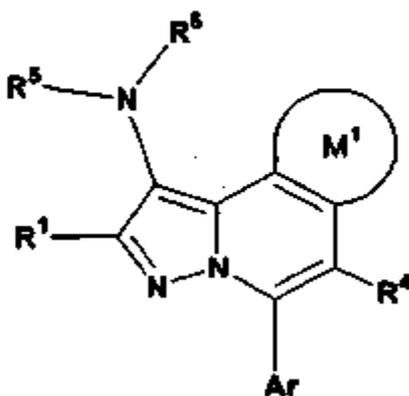
50 El término "dioxanilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de 1,3-dioxano o anillo de 1,4-dioxano y pueden mencionarse específicamente 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo y 1,4-dioxan-2-ilo.

El término "dihidropirano" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente

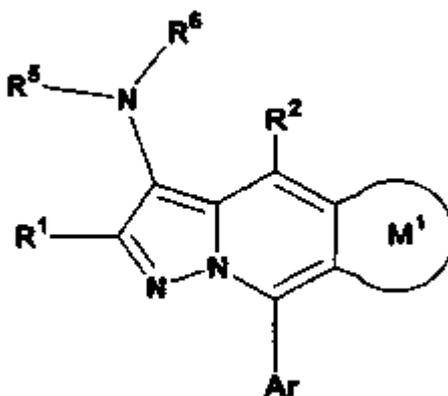
obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de 3,4-dihidro-2H-pirano o anillo de 3,6-dihidro-2H-pirano y pueden mencionarse específicamente 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-6-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-2-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-5-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-6-ilo.

- 5 El término "dihidrofuran-2-onilo" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo monovalente obtenido retirando un átomo de hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de dihidrofuran-2-ona y pueden mencionarse específicamente dihidrofuran-2-on-3-ilo, dihidrofuran-2-on-4-ilo y dihidrofuran-2-on-5-ilo.

- 10 Un compuesto de la fórmula general (I) anterior, en el que "R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden unirse para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo y que contiene opcionalmente carbonilo en el anillo" es un compuesto en que la pirazolo[1,5-a]piridina en la fórmula general (I) está condensado con M<sup>1</sup> a en las posiciones de unión de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, como se representa por la fórmula:



- 15 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y Ar tienen la misma definición que anteriormente, el anillo M<sup>1</sup> es un anillo de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1 a 4 heteroátomos y que tiene opcionalmente carbonilo en el anillo, y el anillo M<sup>1</sup> también tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el Grupo A de Sustituyentes anterior) o un compuesto en el que la pirazolo[1,5-a]piridina en la fórmula general (I) está condensado con M<sup>1</sup> en las posiciones de unión de R<sup>4</sup> y R<sup>3</sup>, como se representa por la fórmula:

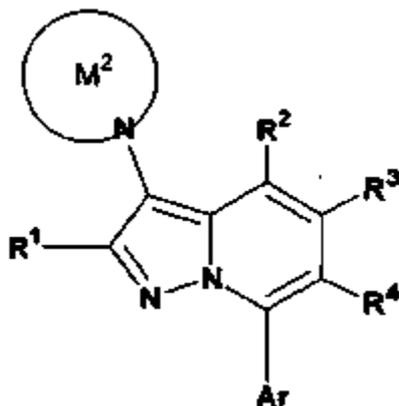


- 20 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y Ar tienen la misma definición que anteriormente, anillo M<sup>1</sup> es un anillo de 5 a 7 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos y que tiene opcionalmente un grupo carbonilo en el anillo, y el anillo M<sup>1</sup> también puede tener opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el Grupo A de Sustituyentes anterior).

- 25 Como anillos para el "anillo M<sup>1</sup>" pueden mencionarse como preferentes piridina que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre Grupo A de Sustituyentes, benceno que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre Grupo A de Sustituyentes, tiofeno que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre Grupo A de Sustituyentes, ciclohexano que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre Grupo A de Sustituyentes, piridina que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre Grupo A de Sustituyentes y piperidin-2-ona que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre Grupo A de Sustituyentes.

Un compuesto de la fórmula general (I) anterior, en la que "R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden unirse para formar un anillo de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo y que contiene opcionalmente carbonilo en

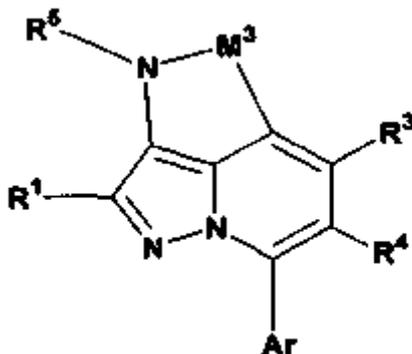
el anillo" es un compuesto en el que  $R^5$  y  $R^6$  en la fórmula (I) se unen para formar un anillo  $M^2$ , como se representa por la fórmula:



5 (en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y Ar tienen la misma definición que anteriormente, el anillo  $M^2$  es un anillo de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos y que tiene opcionalmente carbonilo en el anillo, y el anillo  $M^2$  también tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el Grupo A de Sustituyentes anterior.

10 como anillos para el "anillo  $M^2$ " pueden mencionarse como preferentes "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros" que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el Grupo A de Sustituyentes, "grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros" que tiene opcionalmente un sustituyentes seleccionado entre el Grupo A de Sustituyentes, "grupo de anillo condensado de 9 a 11 miembros" que tiene opcionalmente un sustituyentes seleccionado ente el Grupo A de Sustituyentes y "grupo de anillo condensado de heteroarilo de 8 a 11 miembros" que tiene opcionalmente un sustituyentes seleccionado entre el Grupo A de Sustituyentes.

15 Un compuesto de la fórmula general (I) anterior, en el que " $R^6$  y  $R^2$  pueden unirse para formar un anillo de 6 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos el anillo y que contiene opcionalmente carbonilo en el anillo" en un compuesto en el que  $R^6$  y  $R^2$  se unen como  $M^3$  para formar un anillo, como se representa por la fórmula:



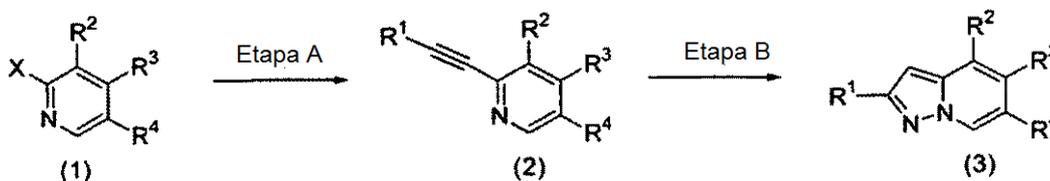
20 (en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y Ar tienen la misma definición que anteriormente y  $M^3$  representa 1,2-etileno opcionalmente sustituido, 1,3-propileno opcionalmente sustituido, 1,2-vinilen opcionalmente sustituido o amida opcionalmente sustituida.

25 El término "sal" usado a lo largo de la presente memoria descriptiva no está particularmente restringido siempre que sea una sal formada con un compuesto de la presente invención y sea farmacológicamente aceptable, y como sales preferidas pueden mencionarse sales ácidas de haluro de hidrógeno (por ejemplo, fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato), sales de ácidos inorgánicas (por ejemplo, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, carbonato y bicarbonato), carboxilatos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, oxalato, maleato, tartarato, fumarato y citrato), sulfonatos orgánicos (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato y carforsulfonato), sales de aminoácidos (por ejemplo, aspartato y glutamato), sales de aminas cuaternarias, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal sódica y sal potásica) o sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de magnesio y sal de calcio), y son más preferidas como "sal farmacológicamente aceptable", clorhidrato, oxalato, trifluoroacetato y similares.

30

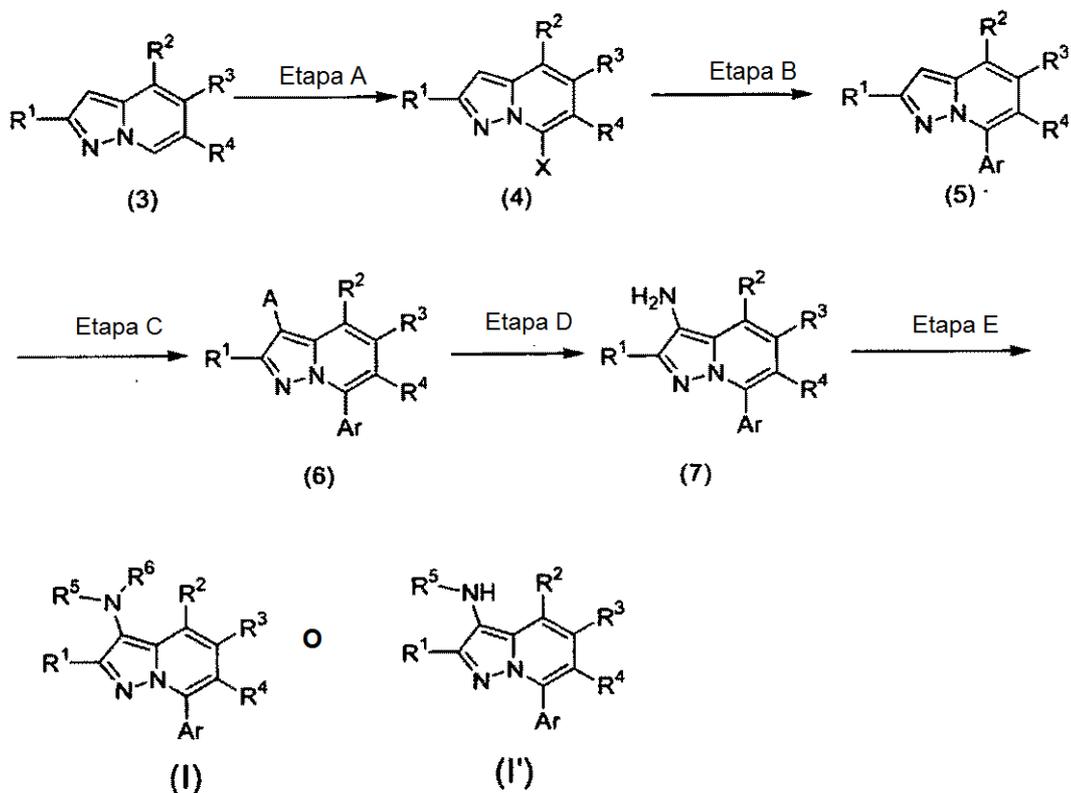
A continuación, se presentarán esquemas de producción representativos para los compuestos representados por la fórmula (I) anterior de acuerdo con la invención. En los siguientes esquemas de producción,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  y Ar tienen las mismas definiciones respectivas dadas anteriormente, X representa halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) y  $X^{BS}$  representa boro sustituido con  $OR^{8a}$  y  $OR^{8b}$  o estaño sustituido con  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  y  $R^{8e}$ , Y representa  $NR^y$ , O,  $S(O)_n$  y A representa NO o  $NO_2$ . Un grupo representado por  $Prot^N$  es un grupo protector de amino y un grupo representado por  $Prot^O$  es un grupo protector de hidroxilo.  $A^X$  representa Ar o X [en el que Ar y X tienen las mismas definiciones respectivas que se han dado anteriormente], un anillo Ar tienen la misma definición dada anteriormente para Ar, un anillo Het representa un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 a 14 miembros o grupo de anillo condensado de benceno de 9 a 11 miembros y cada uno de  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  representan alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueniilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o similares.  $R^{ca}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o similares y Lev representa un grupo saliente, tal como halógeno o trifluorometanosulfonilo. Cada uno de  $R^{ar}$  y  $R^{het}$  representan ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  halogenado, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  halogenado, alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  o similares.  $R^{tr}$  representa ciano, alcoxi  $C_{1-6}$ , arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 a 14 miembros, y  $R^{X1}$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  halogenado, bencilo, un sustituyente que sirve como grupo protector para un átomo de Y, tal como Boc o similares. Cada uno de  $R^y$   $R^{60}$  representan un sustituyente seleccionado entre Grupo A de Sustituyentes, n representa un número entero de 0-2 y m representa un número entero de 0-6. El término "temperatura ambiente" que se usa a continuación se refiere a un intervalo de 0-40 °C.

### Esquema de producción 1



**Etapa A:** Un compuesto halogenado (1) puede hacerse reaccionar en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio o yoduro de cobre (I), en presencia de un derivado de acetilo y una base, y en un disolvente inerte a 0-250 °C, para obtener un derivado de acetileno (2). El disolvente usado variará dependiendo de del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, pero pueden mencionarse preferentemente benceno, tolueno, xileno, anisol, *N,N*-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, *n*-butanol, etanol, metanol, 1-metil-2-pirrolidinona, agua o mezcla de los mismos. La base usada variará dependiendo de del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, y pueden mencionarse como bases preferidas carbonato potásico, carbonato sódico, fluoruro de cesio, fluoruro potásico, hidrogenocarbonato sódico, trietilamina y dietilamina. Estas bases también pueden usarse como disolventes. Cuando se usa un complejo metálico de níquel o paladio, suele variar dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero se prefieren  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(OAc)_2/PPh_3$ ,  $PdCl_2$ ,  $PdCl_2(dppf)$ ,  $Ni(dpp)_2Cl_2$  y similares.

**Etapa B:** El compuesto de acetileno (2) puede tratarse con un agente de *N*-aminación (por ejemplo, ácido hidroxilamin-O-sulfónico u O-mesitilenosulfonilhidroxilamina) en un disolvente (por ejemplo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, agua o similares) a una temperatura de entre -50 °C y temperatura ambiente para obtener una sal de *N*-aminopiridinio, y éste puede hacerse reaccionar en presencia de una base a una temperatura de entre 0 °C y 250 °C para obtener un compuesto de anillo cerrado (3). El disolvente usado variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente benceno, tolueno, xileno, anisol, *N,N*-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, *n*-butanol, etanol, metanol y 1-metil-2-pirrolidinona. La base usada variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse como bases preferidas carbonato potásico, carbonato sódico, fluoruro de cesio, fluoruro potásico, hidrogenocarbonato sódico, trietilamina, metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido sódico y *tert*-butóxido potásico.

**Esquema de producción 2**

5 **Etapa A:** El derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (3) obtenido en el esquema de producción 1 puede tratarse con un reactivo alquil-litio (por ejemplo, *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio o *terc*-butil-litio) en un disolvente inerte a una temperatura de entre -78 °C y temperatura ambiente y después hacerse reaccionar con un agente de halogenación para obtener un compuesto 7-halogenado (4). El agente de halogenación usado variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente bromo, yodo, *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, hexacloroetano, 1,2-dibromoetano, 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano y 1,2-diyodoetano. El disolvente usado variará dependiendo del material de partida, reactivos, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente hexano, pentano, tetrahidrofurano y éter dietílico.

15 **Etapa B:** El compuesto halogenado (4) puede hacerse reaccionar con un compuesto de ácido heteroaril-bórico o ácido aril-bórico o un compuesto de aril-metal (por ejemplo, un compuesto de heteroaril-estaño un compuesto de aril-estaño) y un complejo de níquel o paladio, a una temperatura de entre 0 °C y 250 °C, para obtener un derivado de aril- o heteroaril- sustituido (5). El disolvente usado variará dependiendo del material de partida, reactivos, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente benceno, tolueno, xileno, mesitileno, anisol, *N,N*-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *n*-butanol, etanol, metanol, 1-metil-2-pirrolidinona, agua y mezclas de los mismos. La base usada variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse como bases preferidas carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido de bario, fluoruro de cesio, fluoruro potásico, hidrogenocarbonato sódico y trietilamina. Cuando se usa un complejo de níquel o paladio, suele variar dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero se prefieren Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), Ni(dpp)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares.

25 **Etapa C:** El derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (5) puede hacerse reaccionar con un agente de nitración con y sin un disolvente, para obtener un derivado de 3-nitro-pirazolo[1,5-a]piridina (6). El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente anhídrido acético, ácido acético, ácido sulfúrico, anhídrido trifluoroacético, ácido trifluoroacético, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano. El agente de nitración usado variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente nitrato de cobre trihidrato, ácido nítrico, ácido nítrico fumante, nitrato sódico, BF<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, y similares. La temperatura de reacción estará normalmente entre -50 °C y 200 °C.

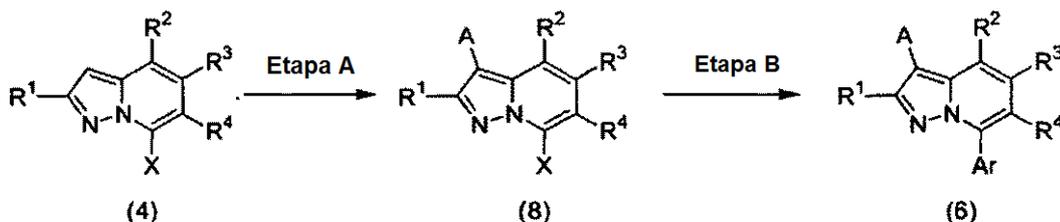
Como alternativa, el derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (5) puede hacerse reaccionar con un agente de nitrosación para obtener un derivado de 3-nitroso-pirazolo[1,5-a]piridina (6). Esta reacción también puede realizarse sin un disolvente o con un disolvente, caso en el que el disolvente variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse disolventes preferentes, tales como anhídrido acético, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, anhídrido trifluoroacético, ácido trifluoroacético, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano y similares, o sus mezclas con agua o etanol. El agente de nitrosación usado variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente nitrito sódico,  $\text{BF}_4\text{NO}$  y similares. La temperatura de reacción estará normalmente entre  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y  $200\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Etapa D:** El derivado nitro o derivado nitroso (6) puede hacerse reaccionar con un metal (en polvo) en presencia o en ausencia de un ácido y en un disolvente o sin un disolvente, para obtener un derivado de 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina (7). La temperatura de reacción estará normalmente entre  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y  $150\text{ }^\circ\text{C}$ . El ácido, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente metanol, etanol, *n*-butanol, agua y similares, tanto solos como mezclas de los mismos. El metal (en polvo) usado puede ser Zn, Fe,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$  o similares.

Como procedimiento alternativo, el derivado nitro o nitroso (6) puede someterse a una reacción de hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno para obtener un derivado de 3-amino-pirazolo[1,5-a]piridina (7). La presión de hidrógeno será normalmente de 1 a 100 atmósferas y la temperatura de reacción de  $0\text{-}200\text{ }^\circ\text{C}$ . La reacción puede realizarse sin un disolvente o con un disolvente, caso en el que variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente metanol, etanol, propanol, butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetona, *N,N*-dimetilformamida y similares. La reacción puede realizarse tanto en presencia como en ausencia de un ácido, y usando un catalizador metálico. El ácido y el catalizador metálico usados variarán dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no están particularmente restringidos siempre y cuando no inhiban la reacción, pero pueden mencionarse como ácidos preferidos ácido acético y ácido clorhídrico, mientras que pueden mencionarse como catalizadores metálicos preferidos Pd-C,  $\text{PtO}_2$ , Pt-C, Ni Raney similares. También, puede calentarse formiato amónico o similar en un disolvente, tal como metanol para generar hidrógeno en el sistema durante la reacción para obtener un derivado de 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina (7).

**Etapa E:** El derivado de 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina (7) puede hacerse reaccionar con un derivado de carbonilo (por ejemplo, dietilcetona) o un derivado de aldehído (por ejemplo, propionaldehído) en presencia de un agente reductor para obtener un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina representado por la fórmula (I) o (I'). Puede obtenerse el compuesto (I) o el compuesto (I') dependiendo del número de moles del derivado de carbonilo. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un ácido, con o sin un disolvente, y en presencia o en ausencia de una sal inorgánica. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. El ácido, sal inorgánica y agente de reducción usados variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no están particularmente restringidos siempre y cuando no inhiban la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente ácido acético, ácido sulfúrico y similares como ácidos, sulfato sódico y similares como sales inorgánicas, y triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y similares como agentes de reducción. La temperatura de reacción estará normalmente entre  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ .

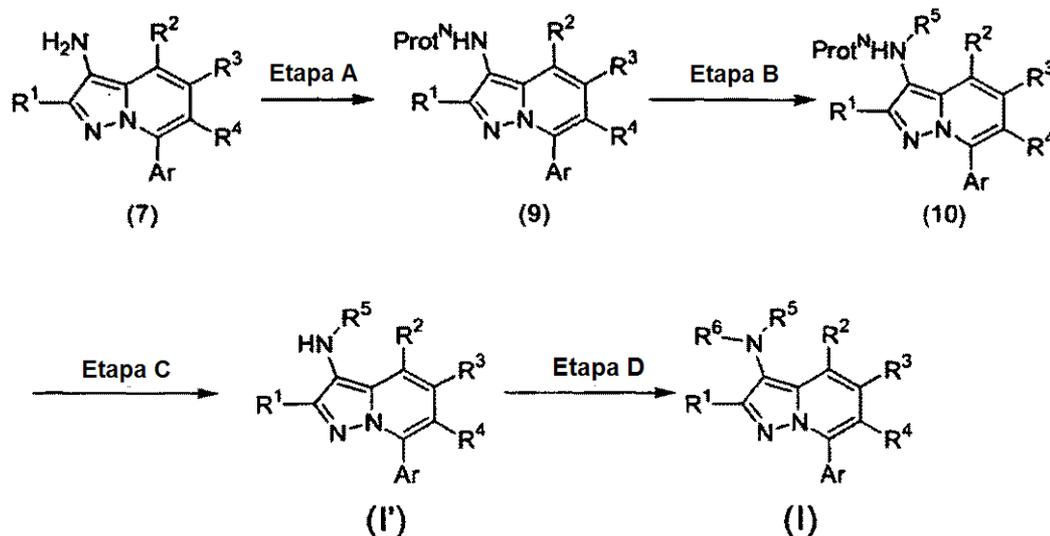
### Esquema de Producción 3



**Etapa A:** El derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (4) puede someterse a una reacción de nitración o reacción de nitrosación de la misma manera que en la Etapa C del Esquema de Producción 2 anterior, para obtener el compuesto (8).

**Etapa B:** El compuesto halogenado (8) puede someterse a una reacción de acoplamiento cruzado de la misma manera que la Etapa B del Esquema de Producción 2 anterior, para obtener un derivado sustituido con aril- o heteroaril- (6).

#### Esquema de Producción 4



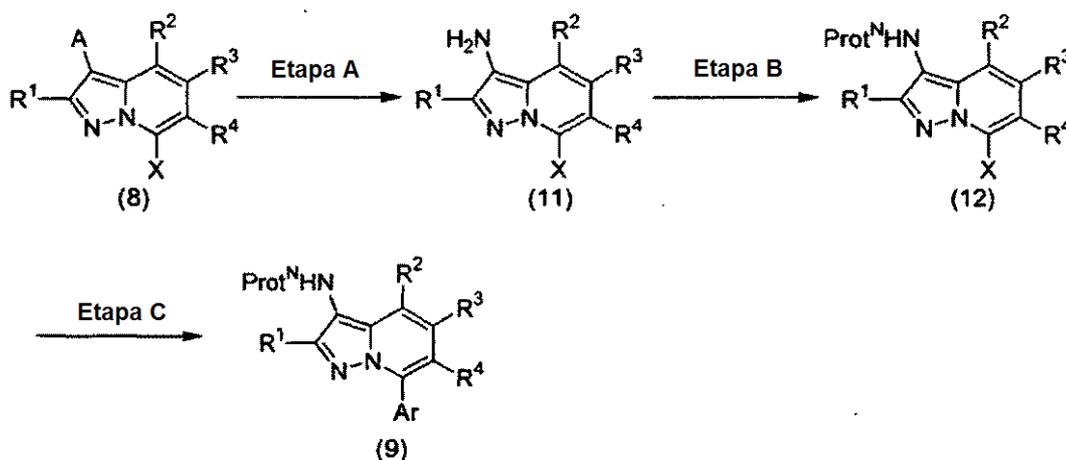
- 5 **Etapa A:** El derivado de 3-amino-pirazolo[1,5-a]piridina (7) puede someterse a reacción con un reactivo protegido con amino (por ejemplo, dicarbonato de di-*terc*-butilo) para obtener un derivado de 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina (9) que tiene el grupo amino de la posición 3 protegido con un grupo carbamato (por ejemplo, *t*-butoxicarbonilo). La reacción puede realizarse con o sin un disolvente, y en presencia o ausencia de una base. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida y similares. La base, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente trietilamina, hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico, 4-(dimetilamino)piridina, bis(trimetilsilil)amida de sodio y similares. La temperatura de reacción estará normalmente entre -70 °C y 150 °C. Como ejemplos de grupos protectores preferidos ("Prot<sup>N</sup>" en este esquema) pueden mencionarse, además de Boc, también 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc) y similares, en dicho caso el grupo amino se protege usando un reactivo y una reacción adecuada para ese grupo protector.
- 10
- 15
- 20 **Etapa B:** El derivado de 3-aminopirazolo[1,5-a]piridina (9) puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación (por ejemplo, un haluro opcionalmente sustituido), para obtener un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (10). La reacción puede realizarse con o sin un disolvente y en presencia o ausencia de una base. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tetrahidrofurano, éter dietílico, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. La base, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidróxido potásico, hidróxido sódico y similares. La temperatura de reacción estará normalmente entre -70 °C y 200 °C.
- 25
- 30 **Etapa C:** El derivado de 3-amino-pirazolo[1,5-a]piridina protegido con un grupo amino (10) puede someterse a una reacción de desprotección para obtener un derivado de 3-monoalquilaminopirazolo[1,5-a]piridina (I'). La reacción puede realizarse tanto en presencia como en ausencia de un reactivo de desprotección. Si se usa, el reactivo de desprotección variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, yodotrimetilsilano, cloruro de aluminio (III), triflato de trimetilsililo y similares. Cuando se usa un grupo distinto de Boc (tal como Fmoc, Troc o similar) como grupo protector, la desprotección se realiza usando reactivos y reacciones adecuadas para ese grupo protector. La reacción puede realizarse con o sin un disolvente y si se realiza con un disolvente, el disolvente es preferentemente acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, nitrometano, fenol, anisol, tiofenol o similar. El disolvente dependerá del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida. La temperatura de reacción
- 35
- 40

estará normalmente entre -70 °C y 200 °C.

**Etapa D:** El derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (I') puede hacerse reaccionar con un derivado de carbonilo (por ejemplo, dietilcetona), un derivado de aldehído (por ejemplo, propionaldehído) o un compuesto equivalente a carbonilo (por ejemplo, ((1-etoxiciclopropil)oxi)trimetilsilano), en presencia de un agente reductor, para obtener un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (I). La temperatura de reacción estará normalmente entre -10 °C y 150 °C. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un ácido, con o sin un disolvente y en presencia o en ausencia de una sal inorgánica. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, etanol, metanol, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. El ácido, sal inorgánica o agente de reducción usados variarán dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no están particularmente restringidos siempre y cuando no inhiban la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente ácido acético, ácido sulfúrico y similares como ácidos, sulfato sódico y similares como sales inorgánicas y triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y similares como agentes de reducción.

Como alternativa, el derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (I') puede hacerse reaccionar con un agente de acilación tanto en presencia como en ausencia de una base y con o sin un disolvente, para obtener un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (I). La temperatura de reacción estará normalmente entre -20 °C y 150 °C. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dicloroetano, diclorometano, acetonitrilo, etanol, metanol, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. La base, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares.

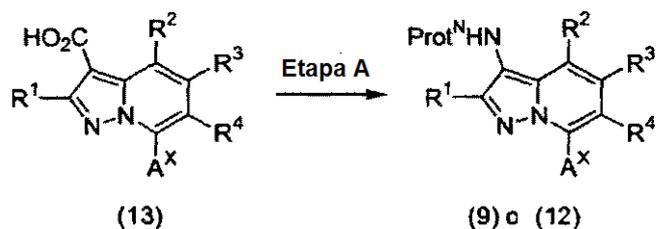
#### Esquema de Producción 5



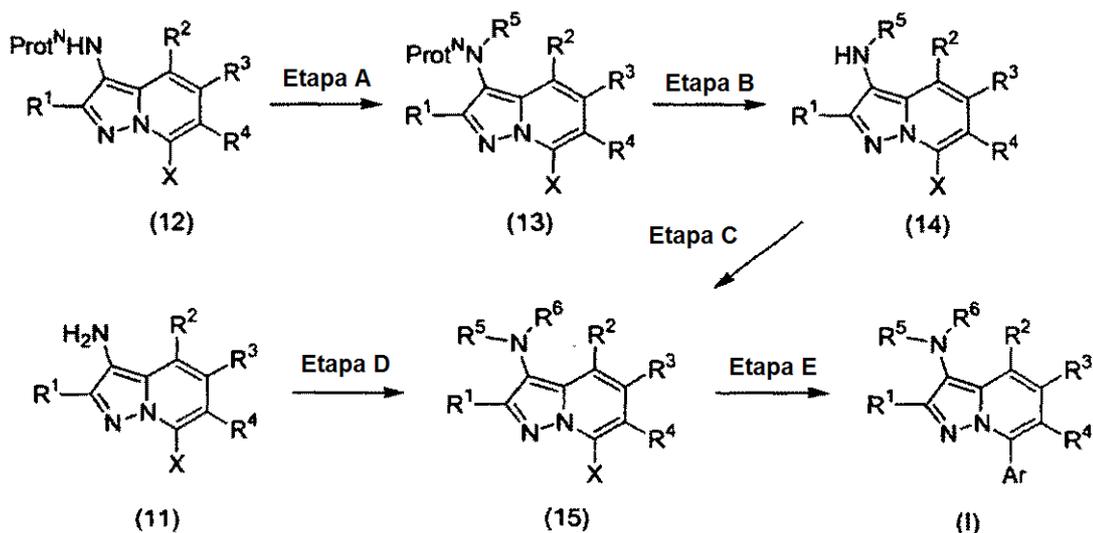
**Etapa A:** El derivado de nitro o derivado nitroso (8) puede hacerse reaccionar con un metal (en polvo) para obtener un derivado de 3-aminopirazolo [1,5-a]piridina (11). La temperatura de reacción estará normalmente entre -10 °C y 150 °C. La reacción puede realizarse tanto en presencia como en ausencia de un ácido y con y sin un disolvente. El ácido, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivos, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente metanol, etanol, *n*-butanol, tetrahidrofurano, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. El metal (en polvo) usado puede ser cinc, hierro,  $SnCl_2$ ,  $NiCl_2$  o similares.

**Etapa B:** El derivado de 3-aminopirazolo [1,5-a]piridina (11) puede someterse a reacción de la misma manera que la Etapa A del Esquema de Producción 4 anterior y el grupo amino del mismo protegido, para obtener el compuesto (12).

**Etapa C:** El compuesto halogenado (12) puede someterse a una reacción de acoplamiento cruzado usando un catalizador de paladio de la misma manera que la Etapa B del Esquema de Producción 2 anterior, para obtener el compuesto (9).

**Esquema de Producción 6**

**Etapa A:** Un derivado de ácido carboxílico (13) y un agente de azidación (por ejemplo, difenilfosforil azida (DPPA)) pueden hacerse reaccionar con o sin un disolvente y en presencia o ausencia de una base a una temperatura de -70 °C a 250 °C para producir un derivado de azida, y el derivado de azida calentarse a 0-250 °C para una reacción de reordenamiento, tal como reacción de reordenamiento de Curtius, para producir isocianato en el sistema, y después someterse a reacción con *t*-butanol o similares, para obtener un derivado de 3-aminopirazolo[1,5-*a*]piridina ((9) o (12)) protegido con un grupo carbamato, tal como *t*-butoxicarbonilo (Boc). El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivos, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente benceno, tolueno, xileno, difeniléter, *t*-butanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. La base, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente trietilamina, diisopropilamina, 4-(dimetilamino)piridina, piridina y similares. Como un procedimiento alternativo para la síntesis del derivado ácido de azida, el derivado de ácido carboxílico (9) puede convertirse en un cloruro de ácido o anhídrido de ácido mixto y someterse a reacción con un agente de azidación (por ejemplo, azida sódica, trimetilsilil azida, etc.) para obtener el derivado ácido de azida. Como otros procedimientos alternativos, el compuesto diana ((9) o (12)) también puede obtenerse por un reacción de reordenamiento de Hofmann o reordenamiento de Schmidt.

**Esquema de Producción 7**

**Etapa A:** El Compuesto (12) puede alquilarse de la misma manera que la Etapa B del Esquema de Producción 4 para obtener el Compuesto (13).

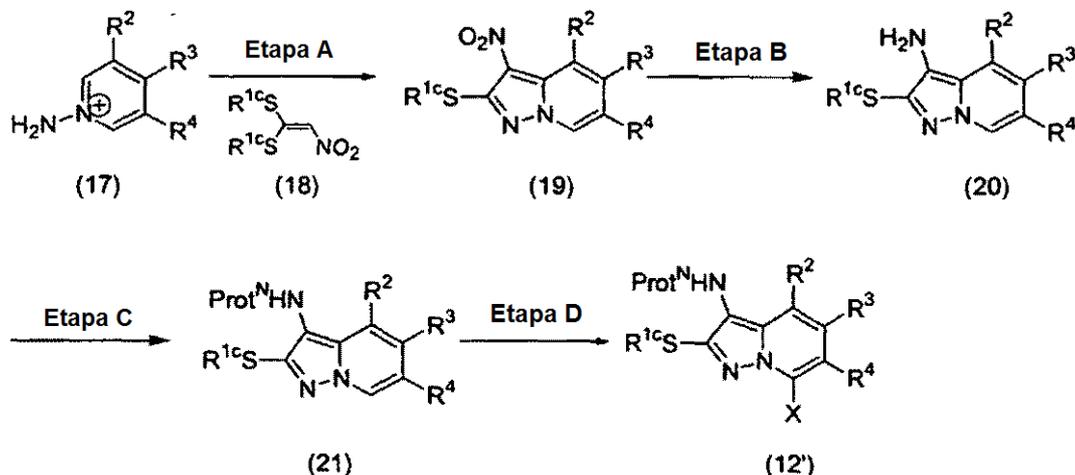
**Etapa B:** El Compuesto (13) puede desprotegerse del grupo protector de la misma manera que la Etapa C del Esquema de Producción 4 para obtener el Compuesto (14).

**Etapa C:** El Compuesto (14) puede alquilarse o acilarse de la misma manera que la Etapa D del Esquema de Producción 4 para obtener el Compuesto (15).

**Etapa D:** El Compuesto (11) puede alquilarse de la misma manera que la Etapa E del Esquema de Producción 2 para obtener el Compuesto (15).

**Etapa E:** El Compuesto (15) puede someterse a acoplamiento cruzado usando un complejo de paladio o similar de la misma manera que la Etapa B del Esquema de Producción 2 para obtener el Compuesto (I).

### Esquema de Producción 8



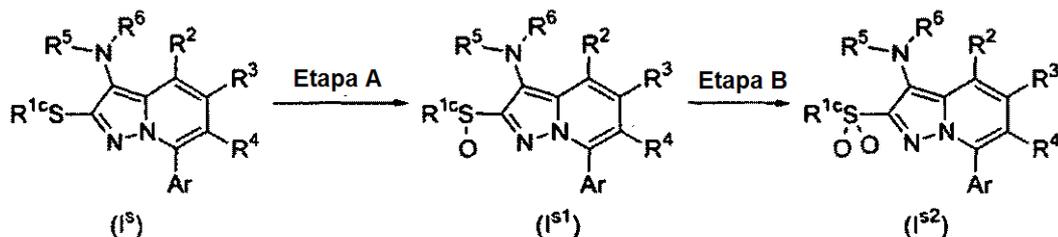
**Etapa A:** El Compuesto (19) se produjo de acuerdo con el procedimiento descrito en Heterocycles, 1977, 6, 379, Específicamente, el Compuesto (17) puede hacerse reaccionar con el (18), para obtener el Compuesto(19).

**Etapa B:** El Compuesto (20) puede obtenerse por reducción del Compuesto (19) de acuerdo con la Etapa D del Esquema de Producción 2.

**Etapa C:** El Compuesto (21) que tiene el grupo protegido de amino en la posición 3 puede obtenerse a partir del Compuesto (20) de acuerdo con la Etapa A del Esquema de Producción 4.

**Etapa D:** Un compuesto halogenado (12') puede obtenerse a partir del Compuesto (21) protegido con grupo amino en la posición 3 introduciendo un halógeno en la posición 7 de acuerdo la Etapa A del Esquema de Producción 2.

### Esquema de Producción 9

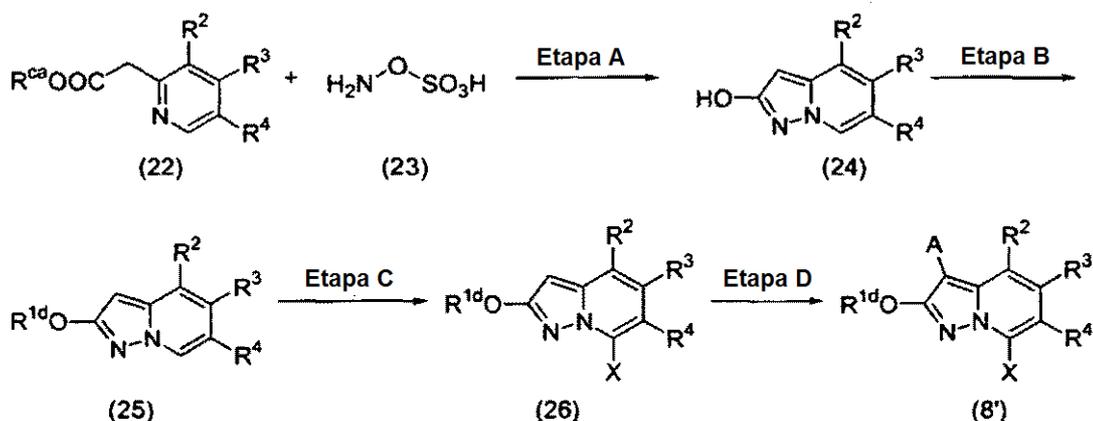


**Etapa A:** El Compuesto (I<sup>S</sup>) puede oxidarse usando un agente de oxidación, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico o similar, con o sin un disolvente, para obtener un sulfóxido (I<sup>S1</sup>). La temperatura de reacción estará normalmente entre -70 °C y 150 °C. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente acetona, ácido acético, ácido trifluoroacético, diclorometano, cloroformo, benceno, nitrometano, metanol, etanol, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. Como agentes de oxidación van a usarse, pueden mencionarse ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido trifluoroacético, bis(trimetilsilil)peroxi ácido, peryodato sódico, tetraóxido de dinitrógeno, mezcla de ácido nítrico/ácido sulfúrico, ácido crómico y similares.

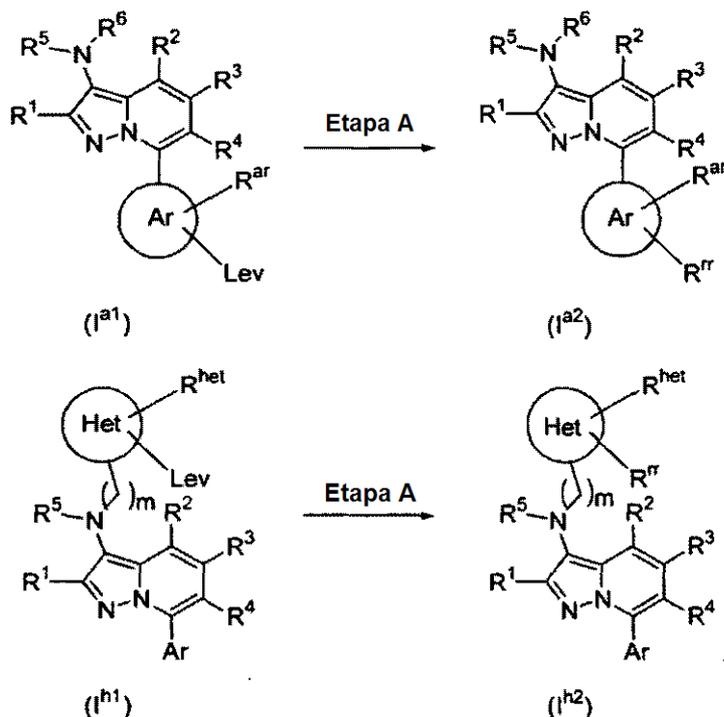
**Etapa B:** El sulfóxido (I<sup>S1</sup>) puede oxidarse usando un agente de oxidación, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico o similar, con o sin un disolvente, para obtener una sulfona (I<sup>S2</sup>). La temperatura de reacción estará normalmente entre -70 °C y 150 °C. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente acetona, ácido acético, ácido trifluoroacético, diclorometano, cloroformo, benceno, metanol, etanol, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. Como agentes de

oxidación que pueden usarse, pueden mencionarse ácido *m*-cloroperbenzoico, ácido crómico, tetraóxido de osmio, permanganato potásico y similares.

### Esquema de Producción 10



- 5 Etapa A: Un éster de ácido 2-piridilacético (22) y ácido hidroxilamin-O-sulfónico (23) puede hacerse reaccionar en presencia o ausencia de una base y con un disolvente, para obtener un derivado de 2-hidroxipirazolo[1,5-a]piridina (24). La temperatura de reacción estará normalmente entre 0 °C y 100 °C. El disolvente usado variará dependiendo de los materiales de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente acetona, ácido acético, metanol, etanol, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos.
- 10 Etapa B: Un derivado de 2-hidroxipirazolo[1,5-a]piridina (24) puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación con o sin un disolvente y en presencia o ausencia de una base, para obtener el Compuesto (25). La temperatura de reacción estará normalmente entre 0 °C y 100 °C. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente acetona, metanol, etanol, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. Como agentes de alquilación pueden mencionarse ácido dimetilsulfúrico, haluros de alquilo, diazometano, tri-metilsilildiazometano o similares. La base, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente carbonato de calcio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, trietilamina y similares.
- 15 Etapa C: El compuesto (25) puede usarse para obtener el Compuesto (26) de la misma manera que la Etapa A del Esquema de Producción 2.
- 20 Etapa D: El Compuesto (26) puede usarse para obtener el Compuesto (8') de la misma manera que la Etapa C del Esquema de Producción 2.

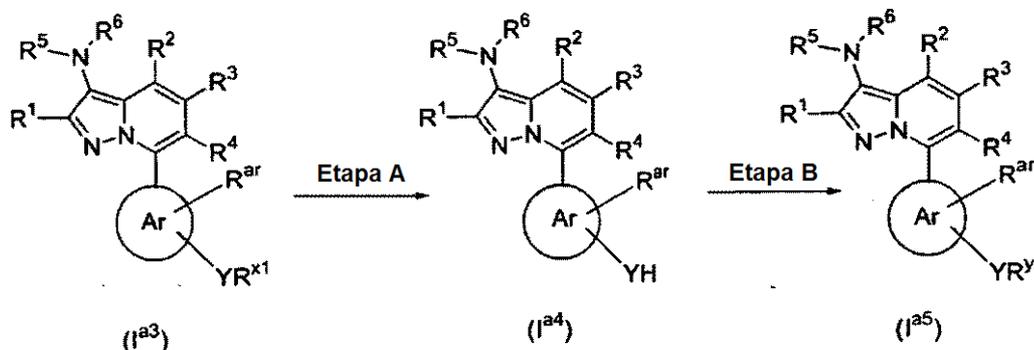
**Esquema de Producción 11**

**Etapa A:** Una etapa de convertir el grupo saliente sustituyendo con Lev en la posición 7 o un átomo de N en la posición 3 de un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina representado por la fórmula (I<sup>a1</sup>) o la fórmula (I<sup>h1</sup>), para dar un sustituyente deseado R<sup>ar</sup> o R<sup>rr</sup>. Pueden emplearse las siguientes reacciones.

5 [1] Un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina representado por la fórmula (I<sup>a1</sup>) o la fórmula (I<sup>h1</sup>) puede calentarse y hacerse reaccionar con un compuesto de cianuro metálico, tal como cianuro de cobre (I), cianuro de cinc o cianuro potásico, con o sin un disolvente y en presencia o en ausencia de un catalizador, para obtener un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina representado por la fórmula (I<sup>a2</sup>) o la fórmula (I<sup>h2</sup>). La temperatura de reacción estará normalmente entre 40 °C y 250 °C. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente *N,N*-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, piridina, quinolina y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. El catalizador, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente éteres corona, tales como 18-corona-6.

10 [2] Un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina representado por la fórmula (I<sup>a1</sup>) o fórmula (I<sup>h1</sup>) puede hacerse reaccionar con un derivado orgánico de ácido borónico, un derivado orgánico de estaño un compuesto de cianuro metálico, tal como cianuro de cobre (I), cianuro de cinc o cianuro potásico, en presencia de un complejo de níquel o paladio, con o sin un disolvente y en presencia o ausencia de una base, para obtener un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina representado por la fórmula (I<sup>a2</sup>) o la fórmula (I<sup>h2</sup>). La temperatura de reacción estará normalmente entre 0 °C y 150 °C. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente *N,N*-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, etanol, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. Como ejemplos de níquel o paladio que van a usarse pueden mencionarse Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), Ni(dpp)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y similares. La base, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente carbonato potásico, carbonato sódico, fluoruro de cesio, fluoruro potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido de bario, trietilamina y similares.

30

**Esquema de Producción 12**

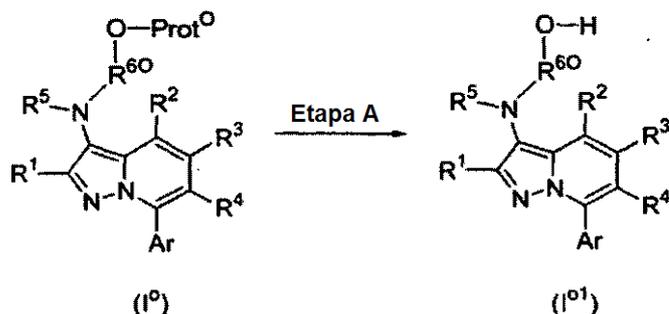
5 **Etapa A:** Una etapa de retirar  $R^{x1}$  del compuesto representado por la fórmula  $(I^{a3})$  que tiene  $YR^{x1}$ , en el que  $R^{x1}$  se considera que es un grupo protector, en condiciones para su desprotección. Por ejemplo, cuando  $YR^{x1}$  es un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , puede hacerse reaccionar con un reactivo de desprotección, tal como tribromuro de boro, con o sin un disolvente, para obtener un compuesto representado por la fórmula  $(I^{a4})$ . La reacción puede realizarse tanto en presencia como en ausencia de un agente de desprotección. El agente de desprotección, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y pueden mencionarse preferentemente tribromuro de boro, yodotrimetilsilano, trifluoruro de boro, dietileterato, ácido clorhídrico y similares. El disolvente usado variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, metanol, etanol, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos.

10 Esta etapa también incluye la desprotección de  $R^{x1}$  considerado como un grupo protector cuando Y es  $NR^y$  o  $S(O)_n$ .

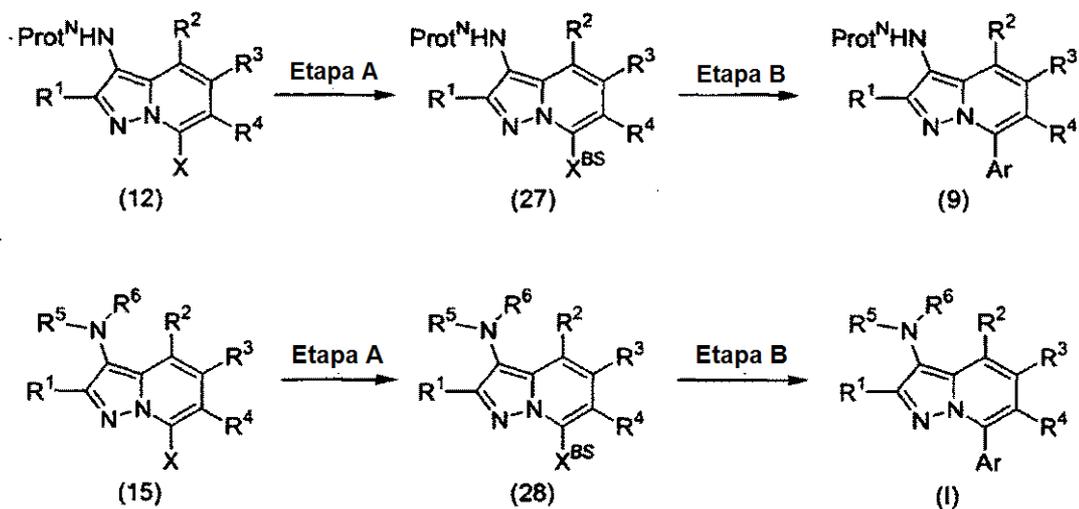
15 **Etapa B:** Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula  $(I^{a4})$  que tiene un grupo de hidroxilo fenólico puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación (por ejemplo, un haluro de alquilo opcionalmente sustituido), en presencia o en ausencia de una base y con o sin un disolvente, para obtener un compuesto representado por la fórmula  $(I^{a5})$  que tiene a  $R^y$  introducido en el mismo. La reacción se realiza con o sin un disolvente y en presencia o ausencia de una base. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tetrahidrofurano, éter dietílico, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, etanol, metanol, agua y similares. La base, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidróxido potásico, hidróxido sódico y similares. La temperatura de reacción estará normalmente entre  $-70$  °C y  $200$  °C.

25 Como un procedimiento alternativo, puede usarse un derivado de alcohol opcionalmente sustituido para una reacción de Mitsunobu en presencia de un compuesto diazo, tal como azodicarboxilato de dietilo y un compuesto de fósforo orgánico, tal como trifenilfosfina, con o sin un disolvente, a una temperatura de reacción de entre  $-70$  °C y  $100$  °C, para obtener un compuesto representado por la fórmula  $(I^{a5})$  que tiene a  $R^y$  introducido en el mismo. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tetrahidrofurano, éter dietílico y similares.

30 La etapa también incluye la introducción de sustituyentes por procedimientos de introducción de sustituyentes adecuados cuando Y es  $NR^y$  o  $S(O)_n$ .

**Esquema de Producción 13**

**Etapa A:** El Compuesto (I<sup>0</sup>) que tiene un grupo hidroxilo protegido con un grupo benzoato o similar, en el sustituyente R<sup>60</sup> en el átomo de N en la posición 3 puede someterse a un reacción de desprotección para obtener el Compuesto (I<sup>01</sup>) que tiene un grupo hidroxilo en el sustituyente R<sup>60</sup> en el átomo de N en la posición 3. La reacción puede realizarse tanto en presencia como en ausencia de un agente de desprotección. El agente de desprotección, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico y similares. La reacción también puede realizarse sin o con un disolvente, en dicho caso el disolvente no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente metanol, etanol, *n*-butanol, agua y similares. La temperatura de reacción estará normalmente entre 0 °C y 200 °C. Cuando un grupo distinto de u grupo benzoato (por ejemplo, metoximetilo, bencilo, acetilo, etc.) se usa como grupo protector, la desprotección se realiza por reacción que usa un reactivo adecuado para dicho grupo protector.

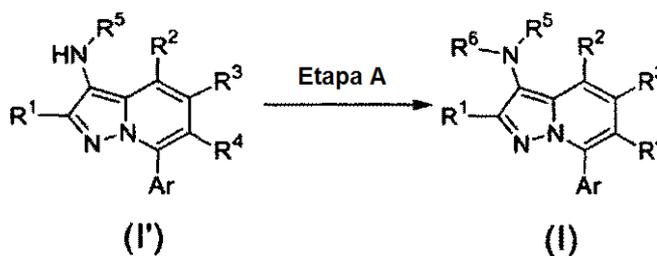
**Esquema de Producción 14**

**Etapa A:** El Compuesto (12) o (15) puede hacerse reaccionar con un derivado éster del ácido borónico, tal como trietoxiborano o un compuesto de estaño orgánico halogenado, tal como cloruro de trimetilestaño, con o sin un disolvente, después de usar un reactivo de litio orgánico, tal como *n*-butil-litio para convertir el átomo de halógeno en un anión, para obtener un derivado orgánico de ácido bórico o derivado de estaño orgánico representado por la fórmula (27) ó (28). La temperatura de reacción estará normalmente entre -100 °C y temperatura ambiente. El disolvente usado variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tetrahydrofurano, éter dietílico, *n*-hexano, *n*-pentano y mezclas de los mismos. El reactivo de litio orgánico usado variará dependiendo del material de partida o disolvente, pero pueden mencionarse preferentemente *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio y similares. El éster de ácido bórico usado también variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc., pero pueden mencionarse preferentemente trimetoxiborano, trietoxiborano, triisopropiloxiborano y similares. El Compuesto de estaño orgánico usado variará de manera similar dependiendo del material de partida, disolvente, etc., pero pueden mencionarse preferentemente cloruro de trimetilestaño, cloruro de tributilestaño, bromuro de tributilestaño y similares. En lugar de usar un reactivo de litio orgánico. El derivado de ácido bórico o estaño orgánico representado por la fórmula (27) o (28) puede obtenerse por la reacción de un

reactivo de Grignard, que se convierte a partir del haluro usando magnesio metálico y éster del ácido bórico, compuesto diborano o un reactivo de estaño orgánico halogenado, con o sin un disolvente. Como un procedimiento alternativo, el Compuesto (12) o (15) pueden someterse a reacción de acoplamiento con un diborano, tal como bis(pinacolato)diborano o un compuesto de estaño orgánico, tal como hexametildiastaño (IV), en presencia de un catalizador de Pd, tal como complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia o en ausencia de una base y con o sin un disolvente, para obtener un derivado de ácido bórico orgánico o un derivado de estaño orgánico representado por la fórmula (27) o (28). La temperatura de reacción estará normalmente entre 0 °C y 200 °C. El disolvente usado variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente dioxano, tolueno, 1,2-dimetoxietano y mezclas de los mismos.

**Etapa B:** El Compuesto (27) o (28) puede someterse a reacción de acoplamiento de la misma manera que la Etapa B del Esquema de Producción 2 anterior, para obtener el Compuesto (9) o (I).

### Esquema de Producción 15



**Etapa A:** Un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (I') puede hacerse reaccionar con un haluro de arilo (por ejemplo, bromobenceno) o un haluro de heteroarilo (por ejemplo, 2-bromopiridina), en presencia o ausencia de un compuesto de fósforo orgánico, tal como tri-*t*-butilfosfina y en presencia de un catalizador de Pd, tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, para obtener un derivado de pirazolo[1,5-a]piridina (I), en el que R<sup>6</sup> es un grupo arilo o heteroarilo. La temperatura de reacción estará normalmente entre 0 °C y 250 °C. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base y con o sin un disolvente. El disolvente, si se usa, variará dependiendo del material de partida, reactivo, etc. y no está particularmente restringido siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, pero pueden mencionarse preferentemente tolueno, xileno, mesitileno, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, agua y similares, que pueden usarse solos o como disolventes mixtos. La base, si se usa, variará dependiendo del material de partida, disolvente, etc. y no está particularmente restringida siempre y cuando no inhiba la reacción, pero pueden mencionarse preferentemente *t*-butóxido sódico, *t*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de bario, carbonato de cesio y similares. Como compuestos de fósforo orgánico que vana usarse pueden mencionarse tri-*t*-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, di-*t*-butil-*o*-bifenilfosfina y similares. Como catalizadores de Pd que van a usarse pueden mencionarse complejo de diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y similares.

Los esquemas de producción representativos para el compuesto (I) de acuerdo con la presente invención se han descrito anteriormente, pero los compuestos y reactivos de partida usados para la producción de los compuestos de la invención también pueden formar sales o hidratos que variarán dependiendo del material de partidas y disolvente usado, y éstos no están particularmente restringidos siempre y cuando la reacción no se inhiba. Los disolventes también variarán dependiendo de los materiales de partida y reactivos, y no están particularmente restringidos siempre y cuando no inhiban la reacción y disuelvan el material de partida en cierta medida. Cuando el compuesto (I) de la presente invención se obtiene en forma de un compuesto libre, puede usarse un procedimiento común para convertirlo en una sal que pueda formar el compuesto (I). Los distintos isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos e isómeros ópticos, isómeros rotacionales, estereoisómeros y tautómeros basados en carbonos asimétricos) obtenidos para el compuesto (I) de acuerdo con la invención pueden purificarse y aislarse usando medios de separación comunes, tales como recristalización, procedimientos de sales diastereoméricas, procedimientos de separación enzimática y procedimientos de cromatografía (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía en columna, cromatografía de gases, etc.).

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) y sus sales presentan un excelente antagonismo contra receptores de CRF, y particularmente el receptor CRF1, así como baja toxicidad y alta seguridad, y por lo tanto son muy útiles como fármacos. Los compuestos de la invención y sus sales, por lo tanto, pueden usarse para obtener antagonistas del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF) y antagonistas del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-1 o del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-1.

Los compuestos de la presente invención y su sales pueden usarse para obtener composiciones farmacéuticas (formulaciones) como (i) agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades asociadas con el Factor de Liberación de Corticotropina (CRF), (ii) agentes terapéuticos o profilácticos para depresión, síntomas depresivos, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno afectivo, distimia, trastorno bipolar, personalidad ciclotímica y esquizofrenia, (iii) agentes terapéuticos o profilácticos para síntomas depresivos tales como depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos infantiles o depresión postparto, (iv) agentes terapéuticos o profilácticos para úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastornos gastrointestinales asociados con estrés y vómito nervioso, y (v) agentes terapéuticos o profilácticos para la enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, demencia multifactorial, demencia senil, anorexia nerviosa, trastornos de la alimentación, obesidad, diabetes, dependencia del alcohol, farmacofilia, síndrome de abstinencia de drogas, síndrome de abstinencia de alcohol, trastorno del sueño, insomnio, migraña, dolor de cabeza inducido por estrés, dolor de cabeza inducido por contracturas musculares, lesión neuronal isquémica, lesión neuronal excitotóxica, ictus, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, espasmo muscular, síndrome de fatiga crónica, enanismo psicosocial, epilepsia, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, quirospasmo, tortícolis espasmódica, síndrome cervicobraquial, glaucoma primario, síndrome de Meniere, desequilibrio autonómico, alopecia, neurosis, hipertensión, trastorno cardiovascular, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de hiperventilación, asma bronquial, apneusis, síndrome de muerte súbita del lactante, trastorno inflamatorio, dolor, alergosis, impotencia, trastorno menopáusico, trastorno de fertilización, esterilidad, cáncer, disfunción inmune relacionada con la infección por VIH, disfunción inmune inducida por estrés, estrés hemorrágico, síndrome de Cushing, trastorno de la función del tiroides, encefalomiелitis, acromegalia, incontinencia y osteoporosis.

También es posible el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con receptores del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF) mediante la administración individual o múltiple de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o sal del mismo a un paciente con la enfermedad asociada con receptores del CRF.

Los compuestos representados por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención y sales del mismo o hidratos de los anteriores pueden usarse directamente o en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos públicamente, y formulados por procedimientos comunes. Como formas de dosificación preferidas pueden mencionarse comprimidos, polvos, partículas finas, gránulos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, grageas, inhalantes, supositorios, inyecciones, pomadas, bálsamos oftálmicos, gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas para los oídos, paps, lociones y similares. Para la formulación puede emplearse cualquier excipiente usado comúnmente, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes colorantes, revestimientos correctores y, si es necesario, estabilizantes, emulsionantes, absorbefacientes, tensioactivos, agentes para ajustar el pH, conservantes, antioxidantes o similares, en combinación con diversos componentes que se usan habitualmente como materiales de partida para formulaciones farmacéuticas.

Como estos componentes pueden mencionarse aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo bovino y glicéridos sintéticos; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites de éster tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y alcohol behenílico; resinas de silicona; aceites de silicona; tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado y copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, ácido poliacrílico, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polihidroxílicos tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de magnesio y aluminio y silicato de aluminio; agua purificada y similares. Los ejemplos de excipientes que pueden usarse incluyen lactosa, almidón de maíz, azúcar blanco, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio; los ejemplos de aglutinantes que pueden usarse incluyen alcohol polivinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polímero de bloque de polipropilenglicol/polioxietileno y meglumina, citrato cálcico, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa cálcica; los ejemplos de disgregantes que pueden usarse incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato sódico, citrato cálcico, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa cálcica; los ejemplos de lubricantes que pueden usarse incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales hidrogenados; los ejemplos de agentes colorantes que pueden usarse incluyen cualquiera de los aprobados para la adición a fármacos; los ejemplos de revestimientos correctores que pueden usarse incluyen polvo de cacao, mentol, polvos aromáticos, aceite de menta, borneol y canela en polvo; y los ejemplos de antioxidantes que pueden usarse incluyen los aprobados para adición a fármacos, tales como ácido ascórbico y alfa-tocoferol.

Una formulación oral puede prepararse combinando un compuesto de la presente invención o sal del mismo con un excipiente, si es necesario añadiendo un aglutinante, disgregante, lubricante, agente colorante, revestimiento corrector o similar, y formando un polvo, partículas finas, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, etc. por un procedimiento común.

Los comprimidos o gránulos, por supuesto, también pueden revestirse con un revestimiento de azúcar, revestimiento de gelatina u otro tipo de revestimiento adecuado, si es necesario.

5 En el caso de una formulación líquida tal como un jarabe, inyección, gotas oftálmicas o similares, puede usarse un procedimiento común para la formulación con un agente de ajuste del pH, solubilizante, agente de isotonicidad o similar, así como un adyuvante de la solubilización, estabilizante, agente tamponante, agente de suspensión, antioxidante, etc., si es necesario. En el caso de una formulación líquida, también puede liofilizarse, y puede administrarse una inyección por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. Como ejemplos preferidos de agentes de suspensión pueden mencionarse metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, goma arábiga, polvo de tragacanto, carboximetilcelulosa sódica, monolaurato de polioxietileno sorbitano y similares; como ejemplos preferidos de adyuvantes de solubilización pueden mencionarse polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de polioxietileno sorbitano y similares; como ejemplos preferidos de agentes estabilizantes pueden mencionarse sulfito sódico, metasulfito sódico, éter y similares; y como ejemplos preferidos de conservantes pueden mencionarse paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenol, cresol, clorocresol y similares.

15 No hay restricciones particulares sobre el procedimiento de preparación de un agente externo, y puede emplearse cualquier procedimiento común. Los materiales base usados pueden ser cualquier material de partida empleado comúnmente en fármacos, cuasi fármacos, cosméticos y similares, y como ejemplos pueden mencionarse materiales de partida tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de éster, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxílicos, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla, agua purificada y similares, con la adición de agentes de ajuste del pH, antioxidantes, agentes quelantes, antisépticos y fungicidas, agentes colorantes, aromas y similares, si es necesario. Además, si es necesario, también pueden incluirse componentes para inducir la diferenciación u otros componentes tales como promotores de la circulación, microbicidas, agentes antiflogísticos, activadores de células, vitaminas, aminoácidos, humectantes, agentes queratolíticos y similares.

25 Las formulaciones de fármacos que comprenden los compuestos de la presente invención y sales de los mismos o hidratos de los anteriores como ingredientes eficaces son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, caballos, monos, etc.) y especialmente para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos.

30 Aunque la dosificación de un fármaco de acuerdo con la presente invención diferirá dependiendo de la gravedad de los síntomas del paciente, la edad, el sexo, el peso corporal, la forma de dosificación, el tipo de sal, la sensibilidad al fármaco y el tipo de enfermedad específica, etc., generalmente será de aproximadamente 30 µg a 10 g, preferentemente de 100 µg a 500 mg, más preferentemente de 100 µg a 100 mg al día para humanos adultos en el caso de la administración oral o de aproximadamente 1-3000 µg/kg y preferentemente de aproximadamente 3-1000 µg/kg en el caso de inyección, administrada una vez o dividida varias veces al día.

### 35 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos de producción, ejemplos y ejemplos de ensayo sirven únicamente a propósitos de ilustración y no pretenden de ninguna forma ser limitantes de los compuestos de la invención de ninguna manera. Será evidente para los expertos en la materia que pueden añadirse diversas modificaciones además de estos ejemplos y dentro del alcance de las reivindicaciones de la invención en la memoria descriptiva para maximizar el efecto de la invención y dichas modificaciones también se encuadran en las reivindicaciones.

#### Ejemplo de Producción 1

##### 2-(1-Butinil)piridina

45 Después de disolver 2-bromopiridina (50 g) en dietilamina (500 ml) y de añadir diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,2 g) y yoduro de cobre (0,3 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas mientras se introducía 1-butina (100 g) en forma de un gas. Después de burbujear en nitrógeno, la extracción se realizó con acetato de etilo. La porción insoluble se retiró con celite y después la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (35 g) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de un aceite de color pardo.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,45 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 8,53-8,54 (m, 1H).

#### Ejemplo de Producción 2

##### 2-Etilpirazolof1,5-*a*piridina

55 Después de disolver 2-(1-butinil)piridina (12,8 g) en diclorometano (60 ml), se añadió gota a gota una solución de *O*-mesitilensulfonil-hidroxiamina (Documento de Referencia: Synthesis, 1997, 1) (20 g) en diclorometano (132 ml)

mientras se refrigeraba sobre hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió éster dietílico (2 l) a la mezcla de reacción para precipitar los cristales, que se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para obtener mesitilensulfonato de *N*-amino-2-(1-butinil)piridinio (12,6 g) en forma de cristales incoloros.

5 Una porción de 6,1 g del mesitilensulfonato de *N*-amino-2-(1-butinil)piridinio se disolvió en tetrahidrofurano (600 ml), *tert*-butóxido potásico (3,55 g) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Después de añadir agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo, la porción insoluble se filtró con un filtro de celite y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (0,63 g) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (10:1) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,86 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,65 (ddd, *J* = 1,6, 6,8, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 1,2, 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 1,2, 1,2, 8,8 Hz, 1H), 8,37 (ddd, *J* = 1,2, 1,2, 6,8 Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 3

15 7-Bromo-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridina

Después de disolver 2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridina (80 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litiohexano (1,6 M; 0,58 ml) a -78 °C en una corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (196 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 30 minutos. La temperatura se aumentó a temperatura ambiente, se añadió agua, se realizó la extracción con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (90 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (20:1) en forma de un aceite ligeramente pardo.

25 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,93 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,94 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 4

7-(2,4-Diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridina

30 Después de disolver 7-bromo-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridina (300 mg) en etanol (2 ml) y tolueno (4 ml), se añadieron ácido 2,4-diclorofenilbórico (508 mg), complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (154 mg) y carbonato acuoso sódico 2 M (1,33 ml), y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 3 horas en una corriente de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (380 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (100:1) en forma de un aceite de color amarillo claro.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,82 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,64 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 5

40 7-(2,4-Diclorofenil)-2-etil-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina

45 Después de disolver 7-(2,4-diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridina (280 mg) en acetonitrilo (20 ml), se añadió tetrafluoroborato de nitronio (255 mg), 4 veces a intervalos de 30 minutos, mientras se agitaba sobre hielo. La mezcla de reacción se añadió a agua enfriada con hielo, se realizó la extracción con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (115 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (20:1) en forma de cristales de color amarillo.

50 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 3,15 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 6

7-Bromo-2-etil-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina

Después de disolver 7-bromo-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridina (1,1 g) en acetonitrilo (20 ml), se añadió tetrafluoroborato

de nitronio (1,3 g) mientras se agitaba sobre hielo y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió agua enfriada con hielo, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (670 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (10:1) en forma de cristales de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 3,27 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 8,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 7

7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-etil-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina

Después de disolver 7-bromo-2-etil-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina (100 mg) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml), se añadieron ácido 2-cloro-4-metoxifenilbórico (138 mg), complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (86 mg) e hidróxido de bario octahidrato (233 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 3 horas en una corriente de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, en ese orden. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (90 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (30:1) en forma de cristales de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 3,15 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,96 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 8

2-Etil-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina

Después de añadir diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (671 mg) y yoduro de cobre (91 mg) a una solución de 2-bromo-3-metoxipiridina (18,0 g) en dietilamina (250 ml), se burbujeó a su través con 1-butina (15,5 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 horas. Una vez que se completó la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 g) y se obtuvo 2-(1-butinil)-4-metoxipiridina (10,0 g) a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) en forma de un aceite de color pardo.

A una solución de la 2-(1-butinil)-4-metoxipiridina obtenida (10,0 g) en diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota de *O*-mesitilenosulfonilhidroxiamina (16,0 g) en diclorometano (100 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió éter dietílico (250 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se filtró por succión y se secó, obteniendo mesitilenosulfonato de *N*-amino-2-(1-butinil)-4-metoxipiridinio en forma de una sal de color blanco (20,7 g).

Se añadió *tert*-butóxido potásico (11,1 g) a una solución de mesitilenosulfonato de *N*-amino-2-(1-butinil)-4-metoxipiridinio (20,7 g) en tetrahidrofurano (300 ml) y *N,N*-dimetilformamida (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua mientras se enfriaba sobre hielo, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g) y el compuesto del título (6,44 g) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (3:1) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,84 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 0,7, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 9

7-Bromo-2-etil-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina

Se añadió lentamente gota a gota *n*-butil-litio (1,31 ml) a una solución de 2-etil-4-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridina (303 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) a -78 °C. Después de agitar la mezcla a -78 °C durante 1 hora, se añadió 1,2-dibromoetano (0,18 ml) y se continuó agitando durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 g) y el compuesto del título (282 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 2,91 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H),

6,61 (s, 1H), 6,85 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 10

7-Bromo-2-etil-4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-a]piridina

5 Después de añadir tetrafluoroborato de nitronio (176 mg) a una solución de 7-bromo-2-etil-4-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (282 mg) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 20 minutos. Una vez que se completó la reacción, se añadió agua, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 g) y el compuesto del título (159 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (3:1) en forma de cristales de color amarillo.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 3,13 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 11

2-Etil-4-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-3-nitropirazolo[1,5-a]piridina

15 Después de añadir ácido 4,6-dimetil-2-metoxifenilbórico (191 mg), hidróxido de bario octahidrato (334 mg) y complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (123 mg) a una solución de 7-bromo-2-etil-4-metoxi-3-nitropirazolo[1,5-a]piridina (159 mg) en una mezcla de éter dietílico de etilenglicol (15 ml) y agua (7,5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió agua, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 g) y el compuesto del título (185 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de cristales de color amarillo.

20 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,99 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H).

25 Ejemplo de Producción 12

*N*-[2-Metiltiopirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

30 Se suspendió 2-metiltio-3-nitropirazolo[1,5-a]piridina (Documento de referencia: Heterocycles, 1977, 6, 379) (400 mg) en etanol (20 ml), después se añadieron agua (10 ml), ácido acético (2 ml) y polvo de cinc (800 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua al filtrado, se realizó la extracción con acetato de etilo y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 2-metiltiopirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina en forma de un producto en bruto. Después, éste se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadió trietilamina (0,4 ml), se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo adicional (625 mg) mientras se enfriaba sobre hielo y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó dos veces con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de el secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (230 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de un aceite de color amarillo.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53 (s a, 9H), 2,60 (s, 3H), 6,00-6,15 (m, 1H), 6,69 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,11 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 8,83 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H).

Ejemplo de Producción 13

*N*-[7-Yodo-2-metiltiopirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbamato de *terc*-butilo

45 Después de disolver *N*-[2-metiltiopirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (21,6 g) en tetrahidrofurano (1 l), se añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexano (1,6 M; 130 ml) a -78 °C en una corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de 1,2-diyodoetano (24 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción, se aumentó la temperatura a temperatura ambiente, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de cristales de color amarillo.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (s, 9H), 2,64 (s, 3H), 6,02-6,10 (m, 1H), 6,81 (dd,  $J = 7,2, 8,8$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 1,2, 7,2$  Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H).

## Ejemplo de Producción 14

7-Bromo-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 2-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (7,15 g) [N° CAS 59942-88-0] en tetrahidrofurano (140 ml) se enfrió a -78 °C en una corriente de nitrógeno, después se añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexano (1,6 M; 46 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (18,9 g) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C y se continuó agitando durante 1 hora. Después de aumentar la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente y de añadir agua, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después de secar la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y de filtrarla, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (7,1 g) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (50:1) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,03 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H).

## Ejemplo de Producción 15

2-Metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-3-nitrosopirazolo[1,5-a]piridina

Después de disolver 7-bromo-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (400 mg) en ácido acético (4 ml), se añadió una solución acuosa (2 ml) que contenía nitrito sódico (134 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Después de disolver la 7-bromo-2-metoxi-3-nitrosopirazolo[1,5-a]piridina en bruto obtenida, sin purificación adicional, en 1,2-dimetoxietano (40 ml) y agua (20 ml), ácido 4,6-dimetil-2-metoxifenilbórico (475 mg), complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (203 mg) e hidróxido de bario octahidrato (829 mg) se añadieron y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (200 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de un aceite de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,05 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,08 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H).

## Ejemplo de Producción 16

7-Bromo-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-amina

Después de disolver 7-bromo-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (1 g) en ácido acético (10 ml), se añadió una solución acuosa que contenía (5 ml) nitrito sódico (334 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de añadir etanol (60 ml) y agua (30 ml) a la mezcla de reacción, se añadió polvo de cinc (1 g) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 30 minutos. El residuo insoluble se retiró por filtración, se añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. Después de lavar la fase orgánica con salmuera, de secarla sobre sulfato de magnesio anhidro y de filtrarla, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (750 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (3:1) en forma de cristales de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,13 (s, 3H), 6,78 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H).

## Ejemplo de Producción 17

N-(7-Bromo-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo

Después de disolver 7-bromo-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-amina (810 mg) en diclorometano (20 ml), se añadió trietilamina (0,7 ml, se añadió adicionalmente dicarbonato de di-*tert*-butilo (923 µl) mientras se enfriaba sobre hielo y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (1,05 g) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (10:1) en forma de cristales de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 4,12 (s, 3H), 6,89 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,6, 8,8 Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H).

## Ejemplo de Producción 18

Ácido 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilbórico

Después de disolver *N*-(7-yodo-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota *n*-butil-litio (1,6 M; 0,66 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, se añadió trietoxiborano (109 µl) y la temperatura se elevó a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción obtenida y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, obteniendo el compuesto del título (106 mg) en forma de cristales de color blanco grisáceo.

5  
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53 (s a, 9H), 2,59 (s, 3H), 6,05 (s a, 1H), 6,66 (ddd, *J* = 1,6, 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,44 (s a, 2H), 8,27 (ddd, *J* = 1,6, 1,6, 7,2 Hz, 1H).

## Ejemplo 1

*N*-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

15 Después de disolver [7-(2,4-diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina (60 mg) y trietilamina (0,041 ml) en diclorometano, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (71 mg) mientras se agitaba sobre hielo y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (59 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (10:1) en forma de un aceite de color amarillo claro.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,68 (s, 9H), 2,79 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,70 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 2

*N*-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

25 Se suspendió 7-(2,4-diclorofenil)-2-etil-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina (110 mg) en etanol (6 ml), después se añadieron agua (3 ml), ácido acético (1 ml) y polvo de cinc (220 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua al filtrado, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y de la filtración; el disolvente se concentró a presión reducida, obteniendo [7-(2,4-diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina (90 mg) en forma de cristales en bruto. Éstos se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) y después de añadir propionaldehído (0,059 ml) y ácido sulfúrico acuoso 3 M (0,294 ml), se añadió borohidruro sódico (22,2 mg) en cinco porciones mientras se agitaba vigorosamente sobre hielo y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con éter dietílico y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (59 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (100:1) en forma de un aceite de color amarillo.

30  
35  
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,75 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 6,57 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 3

*N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

45 Se suspendió 7-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-etil-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina (5 mg) en etanol (2 ml), después se añadieron agua (1 ml), ácido acético (0,5 ml) y polvo de cinc (10 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua al filtrado, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, obteniendo [7-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina en forma de cristales en bruto. Éstos se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml) sin purificación adicional y después de añadir propionaldehído (0,015 ml) y ácido sulfúrico acuoso 3 M (0,071 ml), se añadió borohidruro sódico (5,4 mg) en cinco porciones mientras se agitaba vigorosamente sobre hielo y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con éter dietílico y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa [*n*-hexano:acetato de etilo (5:1), Fr = 0,5], obteniendo el compuesto del título (6 mg)

en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,76 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,56 (dd, *J* = 1,6, 6,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,4, 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,6, 8,6 Hz, 1H).

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 4 a 22 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de producción de los Ejemplos 1, 2 y 3.

Ejemplo 4

*N*-[2-Etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

(Cristales de color amarillo claro)

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,74 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 5

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

- 15 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,74 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,51 (s, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 6

- 20 *N*-[7-(2,4-Dimetoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

(Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,75 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,58-6,62 (m, 3H), 6,98 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).

- 25 Ejemplo 7

*N*-[2-Etil-7-(4-metoxi-2-metilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

(Aceite de color amarillo claro)

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,75 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 8

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Cristales incoloros)

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,30-0,36 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,72-2,84 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,48 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 9

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(4-metoxi-2-metilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,38 (m, 4H), 0,78-0,90 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,81 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,4, 6,7 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 390 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 10

N-[7-(4-Cloro-2-metoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N,N-diciclopropilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,37 (m, 4H), 0,76-0,88 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,79 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 410 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 11

N,N-Diciclopropilmetil-N-[2-etil-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

10 (Cristales de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,40 (m, 4H), 0,81-0,94 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,04 (s, 6H), 2,81 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 404 MH<sup>+</sup>

## 15 Ejemplo 12

N,N-Diciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,30-0,36 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,69 (s, 6H), 6,51 (s, 2H), 6,56 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 13

N,N-Diciclopropilmetil-N-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Cristales incoloros)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02- -0,03 (m, 2H), 0,29-0,35 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 2H), 2,99 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47-6,50 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 14

N,N-Diciclopropilmetil-N-[2-etil-7-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Cristales de color amarillo claro)

30 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,30-0,36 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,79 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 6,25 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 15

N,N-Diciclopropilmetil-N-[7-(2,4-dimetoxifenil)- 2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

35 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,05 (m, 4H), 0,32-0,38 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,80 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,57-6,63 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H).

## Ejemplo 16

40 N,N-Diciclopropilmetil-N-[2-etil-7-(2-metoxi-4-metilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,05 (m, 4H), 0,32-0,38 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,43

(s, 3H), 2,80 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,59 (dd,  $J = 0,8, 6,8$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,89 (d a,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,98 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 0,8, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 17

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

5 (Aceite de color amarillo)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,01-0,06 (m, 4H), 0,32-0,37 (m, 4H), 0,78-0,80 (m, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 2,80 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,61 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,34 (d a,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H).

Ejemplo 18

10 *N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,38 (m, 4H), 0,78-0,91 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 2,79 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,99 (d,  $J = 6,6$  Hz, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,54 (dd,  $J = 1,5, 6,8$  Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,98 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 1,5, 8,8$  Hz, 1H).

15 EM(IEN)  $m/z$  440  $\text{MH}^+$

Ejemplo 19

*N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,38 (m, 4H), 0,77-0,90 (m, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 2,80 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,99 (d,  $J = 6,6$  Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,55 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 2,6, 8,6$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J = 6,8, 9,0$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

EM(IEN)  $m/z$  410  $\text{MH}^+$

Ejemplo 20

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

25 (Cristales de color blanco)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,40 (m, 4H), 0,79-0,92 (m, 2H), 1,24 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 2,80 (dc,  $J = 2,2, 7,5$  Hz, 2H), 3,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 3,72 (s, 3H), 6,55 (dd,  $J = 1,5, 6,8$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,01 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 1,4, 8,9$  Hz, 1H).

EM(IEN)  $m/z$  444  $\text{MH}^+$

30 Ejemplo 21

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(4-metoxi-2-trifluorometilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,03-0,03 (m, 4H), 0,30-0,36 (m, 4H), 0,78-0,86 (m, 2H), 1,21 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 6,49 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,98 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J = 2,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H).

Ejemplo 22

*N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetilamina

(Cristales de color amarillo claro)

40 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,00-0,04 (m, 4H), 0,32-0,36 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 8,0$  Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,76-2,84 (m, 2H), 3,00 (d,  $J = 6,4$  Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 6,55 (dd,  $J = 1,6, 6,8$  Hz, 1H), 6,76 (s a, 1H), 6,98 (s a, 1H), 7,01 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 23

N-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-hexil)amina

Después de disolver [7-(2,4-diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina (30 mg) en ácido acético (1 ml), se añadieron 3-hexanona (0,024 ml) y sulfato sódico (139 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (41,5 mg) y se continuó agitando durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después de secar la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (21 mg) se obtuvo a partir de la fracción de *n*-hexano:acetato de etilo (30:1) en forma de un aceite de color amarillo.

- 5  
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86-0,93 (m, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,30 (m, 5H), 1,40-1,54 (m, 4H), 2,72-2,80 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 1H), 6,54-6,60 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 24

N-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)amina

- 15 Después de disolver N-[7-(2,4-diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (57 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), se añadió hidruro sódico (60%, 7,3 mg) mientras se enfriaba con hielo, después se añadió 2-bromoetil metil éter (0,015 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después el disolvente se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Éste se disolvió en acetato de etilo (1 ml) sin purificación, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N mientras se enfriaba sobre hielo, después se realizó la extracción con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (46 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de un aceite de color amarillo.
- 20  
25

RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

- 30 Ejemplo 25

N-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)-N-propilamina

- 35 Se disolvió N-[7-(2,4-diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)amina (14 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), después de añadir propionaldehído (0,016 ml) y ácido sulfúrico acuoso 3 M (0,77 ml), se añadió borohidruro sódico (5,8 mg) en cinco porciones mientras se agitaba vigorosamente sobre hielo y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con éter dietílico y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa [*n*-hexano:acetato de etilo (5:1), Fr = 0,5], obteniendo el compuesto del título (9,5 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,08 (dd, *J* = 6,4, 7,2 Hz, 2H), 3,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,59 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,54(d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

- 45 Los compuestos de los Ejemplos 26 a 39 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 25.

## Ejemplo 26

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,4-diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)amina

(Aceite de color amarillo claro)

- 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01-0,03 (m, 2H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,37 (s a, 4H), 6,58 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 27

*N*-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-isobutil-*N*-(2-metoxietil)amina

(Aceite de color amarillo claro)

5 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 2,76 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,37 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 7,04(dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 28

*N*-[2-Etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-isobutil-*N*-(2-metoxietil)amina

10 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85-0,95 (m, 6H), 1,16-1,26 (m, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H).

## Ejemplo 29

15 *N*-[2-Etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-isobutil-*N*-(2-metoxietil)amina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN) *m/z* 396 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 30

*N*-[2-Etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(3-fluoropropil)-*N*-propilamina

20 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,38-1,46 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,73 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,52 (td, *J* = 6,0, 47,6 Hz, 2H), 6,52 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## 25 Ejemplo 31

*N*-[2-Etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(ESI) *m/z* 422 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 32

30 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propilamina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN) *m/z* 392 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 33

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietil)amina

35 (Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN) *m/z* 408 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 34

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(3-fluoropropil)amina

(Aceite de color amarillo claro)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,70-

1,82 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,74 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,92 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,30 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,55 (td,  $J = 6,0, 47,2$  Hz, 2H), 6,51 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 35

5 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanil-metilamina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN)  $m/z$  434  $MH^+$

Ejemplo 36

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina

10 (Aceite de color amarillo)

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -0,02-0,03 (m, 2H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,92 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 4H), 3,73-3,86 (m, 2H), 6,52 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,03 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

15 Ejemplo 37

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -0,02-0,04 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,55-1,67 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,74 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,90 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,58-3,84 (m, 7H), 6,51 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H).

Ejemplo 38

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanil-metilamina

(Aceite de color amarillo claro)

25 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -0,01-0,04 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,22 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,77 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,96 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,57 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 39

*N*-Ciclopropil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)amina

30 (Aceite de color amarillo)

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -0,02-0,04 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,22 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,77 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,01 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,35 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,90 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,56 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

35 Ejemplo 40

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina

40 Después de disolver *N*-(7-bromo-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina (150 mg) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y agua (10 ml), se añadieron ácido 2,4-dimetoxi-6-metilfenilbórico (155 mg), complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (92 mg) e hidróxido de bario octahidrato (250 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (88 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (6:1) en forma de un aceite de color amarillo.

45 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -0,02-0,04 (m, 2H), 0,32-0,41 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,76 (dc,  $J = 1,8, 7,5$  Hz, 2H), 2,92 (dd,  $J = 1,7, 6,8$

Hz, 2H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,66-3,88 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,49 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,52 (dd,  $J = 0,9, 6,8$  Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H).

5 Los compuestos de los Ejemplos 41 a 46 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 40.

Ejemplo 41

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina

(Cristales de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,06 (m, 2H), 0,33-0,42 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,04 (s, 6H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,78 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,94 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,13 (dd,  $J = 8,6, 12,0$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 6,6, 12,0$  Hz, 1H), 3,64 (dd,  $J = 5,5, 8,6$  Hz, 1H), 3,68-3,90 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,48 (dd,  $J = 1,3, 6,6$  Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,05 (dd,  $J = 6,6, 8,8$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 42

*N*-[7-(9-Cloro-2-metoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina

15 (Aceite de color pardo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,34-0,42 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,25 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,76 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,90 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,08 (dd,  $J = 8,6, 12,0$  Hz, 1H), 3,23 (dd,  $J = 6,8, 12,0$  Hz, 1H), 3,58-3,86 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,61 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,06 (dd,  $J = 1,9, 8,1$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 1,3, 8,9$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H).

20 Ejemplo 43

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-[2-(fluorometoxi)-4,6-dimetilbencil]oxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,08-0,02 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,72-0,85 (m, 1H), 1,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,64-2,78 (m, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 1H), 3,56-3,86 (m, 4H), 4,87 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 5,03 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 6,42 (dd,  $J = 1,4, 6,9$  Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,37 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 44

30 *N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,32-0,42 (m, 2H), 0,78-0,92 (m, 1H), 1,22 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,91 (dd,  $J = 1,6, 6,8$  Hz, 2H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,24 (dd,  $J = 6,7, 12,0$  Hz, 1H), 3,59-3,87 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 6,58 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (dd,  $J = 6,8, 8,9$  Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H).

Ejemplo 45

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-2-etil-7-[2-(fluorometoxi)-4,6-dimetilfenil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,08 (m, 2H), 0,33-0,44 (m, 2H), 0,80-0,94 (m, 1H), 1,23 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,22-2,36 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 2H), 2,93 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,58-3,92 (m, 4H), 5,32 (d,  $J = 2,6$  Hz, 0,5H), 5,45 (d,  $J = 2,7$  Hz, 0,5H), 5,54 (d,  $J = 2,7$  Hz, 0,5H), 5,68 (d,  $J = 2,7$  Hz, 0,5H), 6,56 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

45

## Ejemplo 46

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,73 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,94-3,05 (m, 3H), 3,14 (dd, *J* = 6,6, 12,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 5,5, 8,4 Hz, 1H), 3,62-3,85 (m, 3H), 3,69 (s, 6H), 6,51 (s, 2H), 6,59 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 438 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 47

10 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

15 Después de disolver *N*-ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina (255 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadieron tetrahidro-2*H*-4-pirancarbaldehído (173 mg) [N° CAS. 50675-18-8] y triacetoxiborohidruro sódico (241 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (134 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,00 (m, 2H), 0,31-0,35 (m, 2H), 0,76-0,88 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,74 (dc, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 2H), 2,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,31 (dt, *J* = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,51 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 48 a 61 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 47.

## 25 Ejemplo 48

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color blanco)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,05 (m, 2H), 0,34-0,42 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,86 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,33-3,44 (m, 1H), 3,50 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,04-4,12 (m, 2H), 6,56 (dd, *J* = 1,4, 6,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,13 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 434 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 49

*N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

35 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,75-0,88 (m, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 2,83 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,26-3,38 (m, 1H), 3,44 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,98-4,06 (m, 2H), 6,64 (dd, *J* = 1,4, 6,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,08 (dd, *J* = 6,9, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

40 EM(IEN) *m/z* 470 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 50

*N*-[2-Etil-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color blanco)

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 2,72 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,37 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 1,4, 6,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 422 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 51

N-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-propil-N-tetrahydro-2H-4-piramilamina

(Cristales de color amarillo)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,36 (dt, J = 1,8, 12,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,90-3,99 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 1,4, 6,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,01 (dd, J = 6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 458 MH<sup>+</sup>

- 10 Ejemplo 52

N-Ciclopropilmetil-N-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahydro-2H-4-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,10- -0,04 (m, 2H), 0,24-0,32 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92-3,99 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H).

Ejemplo 53

N-[2-Etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-fluoropropil)-N-tetrahydro-2H-4-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,36 (dt, J = 1,6, 11,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,94-4,00 (m, 2H), 4,51 (td, J = 5,6, 47,6 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 54

- 25 [2-Etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(2-metoxietil)-N-tetrahydro-2H-4-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,92-3,99 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

- 30 Ejemplo 55

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahydro-2H-4-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06- -0,01 (m, 2H), 0,26-0,32 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,46-1,62 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,75 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 56

N-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-fluoropropil)-N-tetrahydro-2H-4-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,72 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,36 (dt, J = 2,0, 12,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,93-3,99 (m, 2H), 4,50 (td, J = 6,0, 47,2 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 57

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietil)-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,47-1,59 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,72 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,61 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 58

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,10- -0,01 (m, 2H), 0,23-0,32 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,68-2,82 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,38 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,73-4,00 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 59

- 15 *N*-[7-(2,4-Dimetoxi-6-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(3-fluoropropil)-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,72 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,29 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,36 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,51 (td, *J* = 6,0, 47,2 Hz, 2H), 6,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 60

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-3-piramilamina

(Aceite de color amarillo)

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,32-0,42 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,30-1,44 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,83(c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,18-3,38 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 6,61 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 61

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piramilmetilamina

- 30 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,01-0,03 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,20-1,34 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,77 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,32 (dt, *J* = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 6,60 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

- 35 Ejemplo 62

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[2-etil-4-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

- 40 Se disolvió 2-etil-4-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-3-nitropirazolo[1,5-*a*]piridina (185 mg) en una mezcla de etanol (7 ml) y agua (7,5 ml), después se añadieron ácido acético (0,3 ml) y polvo de cinc (185 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró con celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. Se añadió agua, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 2-etil-4-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina en forma de un producto en bruto.

- 45 A una solución de la 2-etil-4-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina en bruto obtenida en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron ciclopropanocarboxialdehído (0,20 ml) y ácido sulfúrico 3 M (0,87 ml), después se añadió lentamente borohidruro sódico (79 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N se añadió mientras se agitaba sobre hielo para

hacer la mezcla de reacción básica, después se realizó la extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 g) y el compuesto del título (185 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (6:1) en forma de cristales de color blanco.

5

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,32-0,46 (m, 8H), 0,70-0,88 (m, 2H), 1,20 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,74-2,97 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,34 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,75 (s, 1H).

EM(IEN) m/z 434  $\text{MH}^+$

10 Ejemplo 63

*N*-[2-Etil-4-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1-etilpropil)amina

15

A una solución de 2-etil-4-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (100 mg) en ácido acético (10 ml) se le añadió 3-pentanona (0,04 ml), después se añadió lentamente triacetoxiborohidruro sódico (85,0 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico mientras se enfriaba sobre hielo, después la extracción se realizó con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g) y el compuesto del título (69 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de cristales de color amarillo.

20

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,96 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,21 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 1,42-1,55 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,70 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,20 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,28 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,74 (s, 1H).

EM(IEN) m/z 396  $\text{MH}^+$

Ejemplo 64

25 *N*-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metiltiopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato *tert*-butilo

30

Después de disolver *N*-[2-metiltiopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (220 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexano (1,6 M; 1,51 ml) a  $-78$  °C en una corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (384 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción, se elevó la temperatura a temperatura ambiente, se realizó la extracción con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se obtuvo *N*-[7-bromo-2-metiltiopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (10:1) en forma de cristales de color amarillo. Después de disolver éste en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml), se añadieron ácido 2,4-diclorofenilbórico (191 mg), complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg) e hidróxido de bario octahidrato (315 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 4 horas en una corriente de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (160 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (20:1) en forma de un aceite de color amarillo.

35

40

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,58 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 6,67 (m, 1H), 7,16 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 2,0, 8,4$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

Ejemplo 65

45 *N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

50

Después de disolver *N*-[7-yodo-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (2,0 g) en 1,2-dimetoxietano (60 ml) y agua (30 ml), se añadieron ácido 4,6-dimetil-2-metoxifenilbórico (1,33 g), complejo de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (865 mg) e hidróxido de bario octahidrato (2,34 g) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (2,1 g) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (20:1) en forma de productos amorfos de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54 (s a, 9H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 6,02-6,12 (m, 1H), 6,58 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H).

## Ejemplo 66

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

- 5 Después de disolver *N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (400 mg) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), se añadió hidruro sódico (60%, 58 mg) mientras se enfriaba sobre hielo, después se añadió (bromometil)ciclopropano (111 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después de secar la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y de filtrarla, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener *N*-ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo en bruto. Éste se disolvió en acetato de etilo (10 ml) sin purificación, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N mientras se agitaba sobre hielo, después se realizó la extracción con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, obteniendo el compuesto del título (368 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,18-0,23 (m, 2H), 1,50-0,55 (m, 1H), 1,1,04-1,13 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,51 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,74 (s a, 1H), 7,00 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## 20 Ejemplo 67

*N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

- 25 Se disolvió *N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (50 mg) en una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró para obtener 7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina. Ésta se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y después de añadir propionaldehído (0,078 ml) y ácido sulfúrico acuoso 3 M (0,363 ml), se añadió borohidruro sódico (27 mg) en cinco porciones al mismo tiempo mientras se agitaba vigorosamente sobre hielo y se continuó agitando durante 30 minutos. Después de añadir hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado para neutralizar la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (20,6 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (7:1) en forma de un aceite de color amarillo claro.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,34-1,44 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,01-3,06 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 68 a 101 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 67.

## Ejemplo 68

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

- 40 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84-0,92 (m, 6H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,40-2,48 (m, 6H), 3,00-3,10 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,49 (s, 2H), 6,56-6,60 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H).

## Ejemplo 69

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-3-piridil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

- 45 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,33-1,42 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,95-3,06 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

## Ejemplo 70

*N*-[7-(6-Metoxi-2-metil-3-piridil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

(Aceite de color amarillo claro)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,32-1,42 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,00-3,06 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 6,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

## Ejemplo 71

*N,N*-Dipropil-7-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo claro)

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,19-1,70 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 4H), 3,13 (s, 6H), 6,40-6,47 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

EM(IEN) *m/z* 398 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 72

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

- 15 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97-3,04 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 73

- 20 *N,N*-Diisobutil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN) *m/z* 426 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 74

*N*-[7-(2,4-Dimetoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

- 25 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,35-1,44 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,42 (s a, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H).

## Ejemplo 75

*N*-[7-(2-Metoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

- 30 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,35-1,44 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,61 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

## Ejemplo 76

- 35 *N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite incoloro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,01-0,05 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 2,43 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

40

## Ejemplo 77

*N*-[7-(4-Cloro-2-metoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-d ciclopropilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,59 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H).

## Ejemplo 78

*N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-d ciclopropilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01-0,06 (m, 4H), 0,28-0,35 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,55-6,58 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H).

## Ejemplo 79

*N,N*-D iciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo claro)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,47-6,51 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H).

## Ejemplo 80

*N*-[7-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

20 (Cristales de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,30-1,46 (m, 4H), 2,01 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,43 (d a, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,40 (d a, *J* = 9,3 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 398 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 81

25 *N,N*-D iciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Cristales de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06-0,10 (m, 4H), 0,22-0,36 (m, 4H), 0,80-0,94 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,44 (d a, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,47 (d a, *J* = 8,6 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 422 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 82

*N,N*-D iciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,27-0,32 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 6,50 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 83

*N*-[7-(2-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-d iciclopropilmetil-amina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 6,58 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1H).

## Ejemplo 84

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metil-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Cristales de color amarillo)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,28-0,33 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 6,04 (s, 2H), 6,50 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 85

*N*-[7-(2,4-Dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

(Aceite de color amarillo)

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,30-1,45 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,56-6,64 (m, 3H), 7,01 (dd, *J* = 6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H).

## Ejemplo 86

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

- 15 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,25-0,34 (m, 4H), 0,75-0,88 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,54-6,60 (m, 3H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 87

- 20 *N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

(Cristales de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,33-1,45 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,54 (dd, *J* = 1,4, 6,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 434 MH<sup>+</sup>

- 25 Ejemplo 88

*N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetilamina

(Cristales de color amarillo)

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,77-0,91 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 3,69 (s, 6H), 6,54 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 458 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 89

*N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

(Cristales de color amarillo)

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H), 1,33-1,45 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 6,55 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 418 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 90

- 40 *N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetil-amina

(Cristales de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,26-0,36 (m, 4H), 0,78-0,92 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 3,69 (s, 3H), 6,55 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 442 MH<sup>+</sup>

5 Ejemplo 91

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[2-(metilsulfanil)-7-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Cristales de color amarillo claro)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,06 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,23 (s, 2H), 6,56 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 92

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,01-0,04 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 2,02 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,96-3,04 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 6,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,49 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 93

*N*<sub>3</sub>,*N*<sub>3</sub>-Diciclopropilmetil-7-[6-(dimetilamino)-2-metil-3-piridil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,40 (m, 4H), 0,29-0,33 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,15 (s, 6H), 6,42-6,48 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 94

*N*<sub>3</sub>,*N*<sub>3</sub>-Diciclopropilmetil-7-[6-(dimetilamino)-2,4-dimetil-3-piridil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

25 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,01-0,02 (m, 4H), 0,26-0,32 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,13 (s, 6H), 6,30 (s, 1H), 6,43 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 95

30 *N*<sub>3</sub>,*N*<sub>3</sub>-Diciclopropilmetil-7-[6-(dimetilamino)-3-piridil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,70 (m, 4H), 0,29-0,34 (m, 4H), 0,80-0,85 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,17 (s, 6H), 6,60-6,64 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,71-8,72 (m, 1H).

Ejemplo 96

35 *N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metoxi-6-metil-3-piridil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,08 (m, 4H), 0,26-0,37 (m, 4H), 0,74-0,93 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,60 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

40 Ejemplo 97

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(4,6-dimetil-3-piridil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color pardo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,08 (m, 4H), 0,24-0,36 (m, 4H), 0,76-0,98 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 6,52 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ejemplo 98

5 *N,N*-Diciclopropilmetil-7-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,26-0,36 (m, 4H), 0,78-0,90 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 3,15 (s, 6H), 6,45 (s, 1H), 6,50 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,6, 8,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H).

10 Ejemplo 99

*N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-ditetrahydro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55-1,66 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 5H), 3,74-3,84 (m, 4H), 6,53 (d, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 100

*N,N*-Di(3-furilmetil)-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,97 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (s, 4H), 6,28-6,33 (m, 2H), 6,39 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,95 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H).

Ejemplo 101

*N*-[7-(4-Bromo-2-metoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,08 (m, 4H), 0,28-0,46 (m, 4H), 0,78-0,89 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,95-3,03 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,59 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 102

*N*-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metiltiopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propilamina

30 Después de disolver *N*-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metiltiopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (150 mg) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), se añadió hidruro sódico (60%, 21 mg) mientras se enfriaba sobre hielo, después se añadió 1-yodopropano (0,041 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para  
35 obtener un producto en bruto. Éste se disolvió en acetato de etilo (1 ml) sin purificación, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N mientras se enfriaba sobre hielo, después se realizó la extracción con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por  
40 cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (60 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (20:1) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H).

45 Ejemplo 103

*N*-[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metiltiopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-dipropilamina

Se disolvió *N*-[7-(2,4-diclorofenil)-2-metiltiopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propilamina (59 mg) en tetrahidrofurano (1 ml)

y después de añadir propionaldehído (0,035 ml) y ácido sulfúrico acuoso 3 M (0,16 ml), se añadió en cinco porciones borohidruro sódico (12 mg) mientras se agitaba vigorosamente sobre hielo, y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con éter dietílico y el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (49 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (100:1) en forma de un aceite de color amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,33-1,44 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 104 a 158 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción de los Ejemplos 102 y 103.

Ejemplo 104

*N*-Isobutil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propilamina

15 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85-0,95 (m, 9H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,47-6,51(m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H).

Ejemplo 105

20 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-pro-pilamina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,01 (m, 2H), 0,27-0,32 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

25 Ejemplo 106

*N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietil)-*N*-propilamina

(Aceite de color amarillo claro)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,28, (s, 3H), 3,28-3,32 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,51 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 107

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietil)amina

(Aceite de color amarillo claro)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,28-0,32 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,51 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 108

*N*-Isobutil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietil)amina

(Aceite de color amarillo claro)

40 EM(IEN) *m/z* 428 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 109

*N*-(3-Fluoropropil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propilamina

(Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H),

2,43 (s, 3H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,23 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,56 (td,  $J = 6,0, 47,6$  Hz, 2H), 6,51 (dd,  $J = 1,6, 6,8$  Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,06 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 110

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-(3-fluoropropil)-*N*-[7-(2-metoxi-9,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

5 (Aceite de color amarillo claro)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,02-0,02 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,31 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,57 (td,  $J = 6,0, 47,2$  Hz, 2H), 6,50 (dd,  $J = 1,6, 6,8$  Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H).

10 Ejemplo 111

*N*-(3-Fluoropropil)-*N*-isobutil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN)  $m/z$  430  $\text{MH}^+$

Ejemplo 112

15 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahydro-2-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN)  $m/z$  452  $\text{MH}^+$

Ejemplo 113

20 *N*-Isobutil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahydro-2-furan-ilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN)  $m/z$  454  $\text{MH}^+$

Ejemplo 114

*N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-morfolinoetil)-*N*-propilamina

25 (Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN)  $m/z$  469  $\text{MH}^+$

Ejemplo 115

*N*1-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*2, *N*2-dimetil-*N*1-propil-1,2-etanodiamina

(Aceite de color amarillo claro)

30 EM(IEN)  $m/z$  427  $\text{MH}^+$

Ejemplo 116

*N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-(2-tetrahydro-1*H*-pirroliletil)amina

(Aceite de color amarillo claro)

35 EM(IEN)  $m/z$  453  $\text{MH}^+$

Ejemplo 117

*N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-(2-piridilmetil)amina

(Aceite de color amarillo claro)

EM(IEN)  $m/z$  447  $\text{MH}^+$

## Ejemplo 118

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-propilamina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,05 (m, 2H), 0,26-0,37 (m, 2H), 0,82-0,98 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,38-1,52 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,98 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,44-6,50 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,03-7,12 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H).

EM(IEN) m/z 410 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 119

N-Isobutil-N-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-propilamina

10 (Cristales de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,87 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,42 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 412 MH<sup>+</sup>

15 Ejemplo 120

N-Ciclopropilmetil-N-isobutil-N-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Cristales de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,05 (m, 2H), 0,32-0,39 (m, 2H), 0,87-0,99 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,60-1,74 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,96 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,11 (dd, J = 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 424 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 121

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(3-metil-3-oxetanyl)metil]amina

25 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,04 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 1H), 0,87 (s, 3H), 1,97 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 2,40 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,86-3,01 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,52-3,74 (m, 8H), 6,55 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H).

## Ejemplo 122

30 N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,29-0,34 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,43 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,96 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,05-3,11 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 123

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-3-furanilmetilamina

40 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,02 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 4H), 3,74-3,84 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H).

## Ejemplo 124

N-Etil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-3-furanil-metilamina

(Aceite de color amarillo claro)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H), 3,10 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,19 (dd, J = 6,4, 12,0 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 4H), 3,72-3,84 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H).

## Ejemplo 125

10 N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,05 (m, 2H), 0,30-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,73-3,84 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H).

## Ejemplo 126

1-(2-(Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]aminoetil)-2-pirrolidinona

(Aceite de color amarillo claro)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,07-0,03 (m, 2H), 0,27-0,47 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 6,51 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 127

N-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-propil-N-tetrahidro-3-furanil-metilamina

(Cristales de color blanco)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,39 (ddc, J = 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,55-3,84 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,49 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 128

30 N-[7-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-propil-N-tetrahidro-3-furanil-metilamina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,96-3,06 (m, 3H), 3,17 (dd, J = 6,6, 12,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 5,7, 8,4 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,4, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,3, 8,9 Hz, 1H).

## Ejemplo 129

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,05 (m, 2H), 0,30-0,38 (m, 2H), 0,82-0,94 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12 (dd, J = 8,7, 12,0 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 6,6, 12,0 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 5,7, 8,6 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 7,4, 8,4 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,09 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

45 Ejemplo 130

*N*-[7-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2-furanil-metilamina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,32-1,46 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,74-1,99 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,01 (dd, *J* = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 3,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,33 (dd, *J* = 5,6, 12,0 Hz, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,77-3,90 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,44 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 131

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilamina

10 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,05 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,80-0,97 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,79-2,06 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,14 (dd, *J* = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 5,5, 13,0 Hz, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,82-3,98 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,48 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,09 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

15 Ejemplo 132

*N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2-furanil-metilamina

(Cristales de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,30-1,46 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,72-2,00 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,95-3,12 (m, 3H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,77-3,90 (m, 2H), 6,55 (dd, *J* = 1,4, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

Ejemplo 133

*N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,05 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,77-0,92 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,73-1,99 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,77-3,92 (m, 2H), 6,55 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,04 (dd, *J* = 6,9, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 134

30 *N*-(3-Furilmetil)-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propilamina

(Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,32 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,00 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H).

35 Ejemplo 135

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-(3-furilmetil)-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,82-0,96 (m, 1H), 2,04 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,47 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,06 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 1,3, 8,9 Hz, 1H).

Ejemplo 136

*N*-(3-Furilmetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propilamina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,33-1,46 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,06

(t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,32-6,38 (m, 1H), 6,48 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,00 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 3H).

Ejemplo 137

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-(3-furilmetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

5 (Aceite de color amarillo)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,03-0,06 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,97 (dd,  $J = 2,1, 6,7$  Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,38-6,42 (m, 1H), 6,51 (dd,  $J = 1,5, 6,8$  Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,05 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,39 (dd,  $J = 1,5, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 138 ~

10 *N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2-furanil-metilamina

(Cristales de color blanco)

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,40 (ddc,  $J = 7,3, 7,3, 7,3$  Hz, 2H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,72-1,98 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,07 (dd,  $J = 7,3, 7,3$  Hz, 2H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,78-3,89 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 7,04 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 139

3-(Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]aminotetrahidro-2-furanona

(Cristales de color blanco)

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,03-0,08 (m, 2H), 0,23-0,34 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,21-2,47 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,08-4,21 (m, 3H), 6,54 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,10 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 140

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

25 (Aceite de color amarillo)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,02-0,01 (m, 2H), 0,30-0,35 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 4H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,42 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,50 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 7,05 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H).

30 Ejemplo 141

*N*-[7-(2,4-Dimetoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,89 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,97-3,04 (m, 3H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 4H), 3,74-3,83 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,42 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,50 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 7,05 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 142

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanilamina

40 (Cristales de color amarillo claro)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,06-0,00 (m, 2H), 0,26-0,35 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 1H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 2,44 (s, 3H), 2,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,66 (s, 1,5H), 3,67 (s, 1,5H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,80-3,92 (m, 5H), 6,42 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,48-6,52 (m, 1H), 7,04 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H).

45 Ejemplo 143

N-[7-(2,4-Dimetoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-propil-N-tetrahidro-2-furanilamina

(Cristales de color amarillo claro)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 2,43 (s, 3H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H).

Ejemplo 144

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-furil-metil)-amina

(Aceite de color amarillo)

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,30-0,37 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 4,21 (s, 2H), 6,38-6,42 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 145

N-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-propil-N-tetrahidro-3-furanil-metilamina

- 15 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,96-3,05 (m, 3H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,74-3,84 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H).

- 20 Ejemplo 146

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-(2-tetrahidro-2-furaniletíl)amina

(Aceite de color amarillo)

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,00 (m, 2H), 0,26-0,32 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20-3,34 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 6,49 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 147

- 30 N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-(3-piridilmetil)amina

(Aceite de color amarillo)

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,01 (m, 2H), 0,28-0,35 (m, 2H), 0,80-0,89 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,48 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplo 148

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-(2-furil-metil)amina

(Aceite de color amarillo)

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,06 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,31 (s, 2H), 6,08-6,12 (m, 1H), 6,24 (dd, J = 1,8, 3,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,4, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 149

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(5-metil-2-furil)metil]amina

- 45 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,25 (s, 2H), 5,78-5,82 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,55 (dd, *J* = 1,4, 6,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

Ejemplo 150

5 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1H-3-pirrolilmetil)amina

(Aceite de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06- -0,03 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,07-6,10 (m, 1H), 6,09 (dd, *J* = 2,4, 5,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 8,70-8,80 (m, 1H).

Ejemplo 151

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1H-4-pirazolilmetil)amina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,02 (m, 2H), 0,33-0,39 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 152

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(4-piridilmetil)amina

20 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06- -0,02 (m, 2H), 0,29-0,36 (m, 2H), 0,81-0,90 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,49 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 153

25 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-(2,2-difluoroetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,99 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 2H), 3,49 (dd, *J* = 4,4, 9,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,76 (tt, *J* = 4,6, 56,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

30 Ejemplo 154

*N*-(2,2-Difluoroetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58-1,66 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,72-3,84 (m, 2H), 5,74 (tt, *J* = 4,4, 56,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 155

40 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-[2-(fluorometoxi)-4,6-dimetilfenil]-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06-0,01 (m, 2H), 0,28-0,35 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,84-2,94 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,72-3,85 (m, 2H), 5,40 (dd, *J* = 2,4, 75 Hz, 1H), 5,53 (dd, *J* = 2,4, 75 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 156

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-[(1-metil-1*H*-2-imidazolil)metil]amina

(Amorfo de color amarillo claro)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,08-0,02 (m, 2H), 0,23-0,33 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,49 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 157

- 10 *N*3-Ciclopropilmetil-*N*3-[6-(dimetilamino)-3-piridil]metil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Amorfo de color amarillo claro)

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,12- -0,02 (m, 2H), 0,22-0,32 (m, 2H), 0,75-0,86 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,80-2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

## Ejemplo 158

Benzoato de 2-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]amino-1-metiletilo

(Aceite de color amarillo)

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41-1,49 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,35-3,49 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,25-5,36 (m, 1H), 6,52 (dd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

## Ejemplo 159

- 25 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

- 30 Después de disolver *N*-ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]amina (100 mg) en tetrahydrofurano (2 ml), se añadieron tetrahidro-2*H*-4-pirancarbaldehído (78 mg) [N° CAS 50675-18-8] y triacetoxiborohidruro sódico (87 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (70 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (7:1) en forma de un aceite de color amarillo.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,27-0,35 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,28-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,50 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 160 a 198 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 159.

## Ejemplo 160

- 40 *N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,26-0,36 (m, 2H), 0,72-0,88 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,44 (dt, *J* = 1,5, 12,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,96-4,04 (m, 2H), 6,61 (d a, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,10 (dd, *J* = 6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,45 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 488 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 161

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Amorfo de color amarillo claro)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,08- -0,04 (m, 2H), 0,22-0,26 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,50 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 162

- 10 *N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,26-1,36 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,38 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,49-6,52 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H).

- 15 Ejemplo 163

*N*-(3-Fluoropropil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo claro)

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,73 (m, 4H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,55 (td, *J* = 5,6, 47,6 Hz, 2H), 6,53 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 164

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

- 25 (Amorfo de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,00 (m, 2H), 0,24-0,30 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,58 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 165

- 30 *N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,36 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 3,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,33-3,40 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H).

- 35 Ejemplo 166

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(3-fluoropropil)-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo claro)

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,73 (m, 4H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,42 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,44 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,54 (td, *J* = 5,6, 47,6 Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,58-6,62 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H).

## Ejemplo 167

*N*-[7-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,09 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,38 (dt,  $J = 2,0, 12,0$  Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,92-3,99 (m, 2H), 6,44 (dd,  $J = 1,5, 6,8$  Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,05 (dd,  $J = 6,8, 9,0$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 1,4, 8,9$  Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 440  $\text{MH}^+$

5 Ejemplo 168

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo)

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,37 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,09 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,49 (dt,  $J = 2,0, 12,0$  Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,02-4,09 (m, 2H), 6,54 (dd,  $J = 1,4, 6,6$  Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,15 (dd,  $J = 6,7, 8,9$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 1,4, 8,9$  Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 452  $\text{MH}^+$

Ejemplo 169

15 *N*-(3-Fluoropropil)-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Aceite de color pardo claro)

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48-1,65 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,29 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,37 (dt,  $J = 2,0, 12,0$  Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,49 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,61 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 6,46 (dd,  $J = 1,5, 6,8$  Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,07 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 1,4, 8,8$  Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 458  $\text{MH}^+$

Ejemplo 170

25 *N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(3-fluoropropil)-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo)

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48-1,65 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,28 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,36 (dt,  $J = 1,8, 12,0$  Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,48 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,60 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 6,57 (dd,  $J = 1,4, 6,9$  Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,06 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J = 1,4, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 171

*N*-[7-(4-Cloro-2,6-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo)

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,47-1,60 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,08 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,37 (dt,  $J = 2,0, 12,0$  Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,91-3,99 (m, 2H), 6,55 (dd,  $J = 1,4, 6,9$  Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,04 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 1,4, 8,8$  Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 476  $\text{MH}^+$

Ejemplo 172

40 *N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color verde claro)

45 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,05-0,00 (m, 2H), 0,20-0,26 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,25-3,44 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 6,56 (dd,  $J = 1,6, 7,2$  Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 7,2, 9,2$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H).

## Ejemplo 173

*N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo claro)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 2H), 6,56 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 174

10 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1-metil-4-piperidil)amina

(Cristales de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,27-0,36 (m, 2H), 0,78-0,92 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,53 (dd, *J* = 1,4, 6,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,13 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

EM(ESI) *m/z* 465 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 175

20 1-(4-(Ciclopropilmetil)[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]aminopiperidino)-1-etanona

(Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,86 (dt, *J* = 2,8, 14,0 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,19 (dt, *J* = 2,8, 14,0 Hz, 1H), 3,38-3,50 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,48-4,58 (m, 1H), 6,56 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,16 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

25 EM(IEN) *m/z* 493 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 176

30 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-tiofenilamina

(Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,06 (m,2H), 0,26-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,03 (s, 1,5H), 2,04 (s, 1,5H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,01-4,12 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 1,4, 6,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 177

35 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-3-piranilamina

(Sólido de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,26-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,98-3,10 (m, 2H), 3,20-3,38 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 1H), 6,60 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

EM(ESI)*m/z* 452 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 178

45 *N*-(3-Furilmetil)-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,66 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,39 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,92-4,02 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,7 Hz, 1H); 7,17-7,30 (m, 3H).

5 Ejemplo 179

*N*-(3-Furilmetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Amorfo de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,66 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,22-3,33 (m, 1H), 3,38 (t a, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,90-4,02 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,28-6,33 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 3H).

Ejemplo 180

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanilmetil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

15 (Cristales de color blanco)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47-1,66 (m, 4H), 1,73-1,94 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,47 (m, 3H), 3,62-3,85 (m, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,90-3,99 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,59 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 181

20 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilamina

(Sólido de color blanco)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,15- -0,03 (m, 2H), 0,18-0,31 (m, 2H), 0,70-0,81 (m, 1H), 1,78-2,05 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,80-2,98 (m, 2H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,08-4,18 (m, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 182

*N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Sólido de color blanco)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54-1,68 (m, 1H), 1,76-2,18 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98-3,24 (m, 2H), 3,49-4,07 (m, 9H), 3,68 (s, 3H), 6,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 183

35 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-3-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,74-0,84 (m, 1H), 1,28-1,38 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,20-3,34 (m, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,64 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 184

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-3-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 1H), 1,30-1,42 (m, 1H), 1,60-1,74

(m, 2H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,20-3,38 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,12-4,20 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,58 (dd,  $J = 1,2, 7,2$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 7,2, 8,8$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 185

5 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,26-0,34 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,58 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 186

15 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-3-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 3H), 3,84-3,94 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 1H), 6,50 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 7,15 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

20 Ejemplo 187

25 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,00 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,90 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,06 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,32 (dt,  $J = 2,0, 12,0$  Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,60 (dd,  $J = 1,6, 6,8$  Hz, 1H), 7,05 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 188

30 *N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Amorfo de color blanco)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,65 (m, 2H), 1,74-1,95 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,01-3,25 (m, 3H), 3,31-3,41 (m, 2H), 3,54-3,84 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,91-4,00 (m, 2H), 6,52 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,07 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

35 Ejemplo 189

40 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-(3,4-dihidro-2*H*-2-piranilmetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,83-0,92 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 2H), 1,99 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,69 (s, 1,5H), 3,70 (s, 1,5H), 3,77-3,83 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 6,33 (d a,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,74 (s a, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H).

Ejemplo 190

45 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolof1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]amina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,08-0,02 (m, 2H), 0,27-0,37 (m, 2H), 0,82-0,93 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,48 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,82 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H).

5 Ejemplo 191

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Amorfo de color blanco)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16-1,28 (m, 2H), 1,39-1,65 (m, 3H), 1,71-1,86 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98-3,15 (m, 3H), 3,22-3,40 (m, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,86-3,99 (m, 4H), 6,50 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 192

*N*-(2,2-Difluoroetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

15 (Sólido de color blanco)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44-1,58 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 5,67 (tt, *J* = 4,4, 56,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 193

20 *N*-(2,2-Difluoroetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color pardo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20-1,32 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,06 (d, *J* = 7,2, 2H), 3,28-3,48 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 5,74 (tt, *J* = 4,4, 56,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 194

*N*-Butil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetil-amina

(Aceite de color amarillo)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,19-1,40 (m, 6H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (dt, *J* = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 195

*N*-Ciclobutilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18-1,29 (m, 2H), 1,48-1,63 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 4H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,30 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,89-3,94 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 196

40 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-3-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,42 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,04 (s a, 3H), 2,45 (s a, 3H), 2,47 (s a, 3H), 2,86-2,94 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,72 (s a, 3H), 3,84-3,90 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 6,54 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6, 8,8

Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 466 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 197

5 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-3-piranimetilamina

(Aceite de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,30-0,36 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,18-1,28 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 198

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-(5,6-dihidro-2*H*-3-piranimetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,71-3,76 (m, 4H), 4,30-4,34 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,53 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

EM(ESI) m/z 464 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 199

20 *N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-oxetanilmetil)amina

Después de disolver *N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), se añadió hidruro sódico (60%, 15 mg) mientras se enfriaba sobre hielo, la mezcla se agitó durante 30 minutos, se añadió 4-metil-1-bencenosulfonato de 2-oxetanilmetilo (70 mg) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 °C. Se añadieron de nuevo 4-metil-1-bencenosulfonato de 2-oxetanilmetilo (23 mg) [N° CAS 115845-51-7] e hidruro sódico (60%, 5 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después de secar la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y de filtrarla, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener *N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-oxetanilmetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto. Éste se disolvió en acetato de etilo (2 ml) sin purificación, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N mientras se enfriaba en hielo, después se realizó la extracción con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. Después de secar la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y de filtrarla, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (8 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (3:1) en forma de un aceite de color amarillo.

30 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,94-2,04 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,24-3,35 (m, 2H), 3,49-3,62 (m, 2H), 4,46-4,54 (m, 1H), 6,48-6,54 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H).

EM(IEN) m/z 383 MH<sup>+</sup>

40 Ejemplo 200

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-oxetanilmetil)amina

Después de disolver *N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-oxetanilmetil)amina (8 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), se añadió hidruro sódico (60%, 1,6 mg) mientras se enfriaba en hielo, después se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (3,8 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (1,8 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (10:1) en forma de un aceite de color amarillo.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,22-0,26 (m, 2H), 0,54-0,60 (m, 2H), 1,06-1,16 (m, 1H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H),

2,00-2,08 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,43 (s a, 3H), 3,28-3,40 (m, 4H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,20-4,26 (m, 1H), 6,45-6,52 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H).

El compuesto del Ejemplo 201 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplos 199 y 200.

#### 5 Ejemplo 201

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,24-0,36 (m, 2H), 0,82-0,94 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 5,00 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 454 MH<sup>+</sup>

#### Ejemplo 202

15 1-(Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amino-2-propanol

(Aceite de color amarillo)

20 Se añadieron ciclopropanocarboxialdehído (0,047 ml) y ácido sulfúrico 3 M (0,21 ml) a una solución de benzoato de 2-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amino-1-metiletilo (100 mg) en tetrahidrofurano (0,7 ml) mientras se enfriaba en hielo y después se le añadió lentamente borohidruro sódico (16 mg) a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadió hidróxido sódico acuoso 5 N (0,3 ml) mientras se enfriaba en hielo para hacer básica la mezcla de reacción. Se añadió metanol (2,1 ml) a la mezcla de reacción y después de calentar a reflujo durante 1 hora, se dejó que volviera a temperatura ambiente, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:*n*-hexano = 1:5) para obtener el compuesto del título (80 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,07 (m, 2H), 0,32-0,45 (m, 2H), 0,83-0,92 (m, 1H), 1,08-1,14 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 6,54 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H)

30

#### Ejemplo 203

1-(Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amino-3-fluoro-2-propanol

(Aceite de color parduzco)

35 Se añadieron hidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (40 mg) y epifluorhidrina (0,15 ml) [Nº CAS 503-09-3] se añadieron a una solución de *N*-ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina (50 mg) en 1,2-dimetoxietano (0,40 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:*n*-hexano = 1:5) para obtener el compuesto del título (24 mg) en forma de un aceite de color parduzco.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,09 (m, 2H), 0,34-0,46 (m, 2H), 0,84-0,94 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,68-3,79 (m, 2H), 4,30-4,57 (m, 2H), 6,55 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

45 Los compuestos de los Ejemplos 204 a 206 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de producción de los Ejemplos 202 y 203.

#### Ejemplo 204

1-(Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amino-3-metoxi-2-propanol

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,07 (m, 2H), 0,32-0,44 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,36-3,51 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,54 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 205

5 (2S)-1-(Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amino-3-metoxipropan-2-ol

(Aceite de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,07 (m, 2H), 0,32-0,44 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,36-3,51 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,54 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 206

4-(Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amino-2-butanol

(Aceite de color amarillo claro)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,01-0,11 (m, 2H), 0,27-0,39 (m, 2H), 0,72-0,83 (m, 1H), 1,17-1,21 (m, 3H), 1,47-1,68 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,88-3,02 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,61-3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 207

4-[3-[Di(ciclopropilmetil)amino]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3-metoxibenzonitrilo

20 Después de disolver *N*-[7-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetilamina (60 mg) en *N,N*-dimetilformamida (0,26 ml), se añadieron cianuro de cinc (31 mg) y complejo tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg), la mezcla se calentó y se agitó a 95 °C durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. Después de retirar la porción insoluble del precipitado por filtración, se realizó la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:*n*-hexano = 1:8) para obtener el compuesto del título (32 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,07 (m, 4H), 0,28-0,35 (m, 4H), 0,78-0,87 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,95-3,02 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,62 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,1, 7,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 208 a 210 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 207.

Ejemplo 208

4-[3-[(Ciclopropilmetil)(tetrahydro-3-furanilmetil)amino]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3-metoxibenzonitrilo

35 (Amorfo de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,08 (m, 2H), 0,30-0,41 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,84-2,94 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,59-3,87 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,64 (dd, *J* = 1,9, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,9, 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

40 Ejemplo 209

4-[3-[Di(ciclopropilmetil)amino]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3-metoxi-5-metilbenzonitrilo

(Cristales de color amarillo claro)

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,08 (m, 4H), 0,25-0,37 (m, 4H), 0,78-0,91 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,94-3,06 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 6,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 210

4-[3-[(Ciclopropilmetil)(tetrahydro-3-furanilmetil)amino]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3-metoxi-5-

metilbenzotrilo

(Cristales de color amarillo claro)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06-0,03 (m, 2H), 0,27-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,58-3,86 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 211

5-((Ciclopropilmetil)[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]aminometil)-2-furonitrilo

10 Se añadieron cianuro de cinc (31 mg) y complejo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (52 mg) a una solución de *N*-[(5-bromo-2-furil)metil]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina (122 mg) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y *N*-metil-2-pirrolidiona (3 ml), y la mezcla se calentó a 155 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con hidrógenocarbonato acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (23 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (1:4) en forma de un aceite de color amarillo.

15 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01-0,08 (m, 2H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,37 (s, 2H), 6,27 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,59 (dd, *J* = 1,5, 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,0, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

## Ejemplo 212

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-[2-metoxi-6-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)]fenil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

25 Después de disolver *N*-[7-(4-bromo-2-metoxi-6-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetilamina (45 mg) en tolueno (0,60 ml), se añadieron tributilestaniltiazol (52 mg) y complejo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (9 mg), la mezcla se calentó y se agitó a 120 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. Después de retirar la porción insoluble del precipitado por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:*n*-hexano = 1:5) para obtener el compuesto del título (30 mg) en forma de cristales de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,08 (m, 4H), 0,25-0,38 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H).

El compuesto del Ejemplo 213 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 212.

## Ejemplo 213

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-[2-metoxi-6-metil-4-(3-piridil)]fenil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

35 (sólido de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,28-0,38 (m, 4H), 0,81-0,92 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,96-3,08 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H).

## Ejemplo 214

3-((Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]aminometil)-2-piridinol

(Cristales de color blanco)

45 Después de disolver *N*-ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]amina (63 mg) en etanol (1 ml), se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción para su neutralización mientras se enfriaba en hielo y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (49 mg) en forma de cristales de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,06 (m, 2H), 0,27-0,38 (m, 2H), 0,84-0,97 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,91-3,03 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,27 (dd, *J* = 6,4, 6,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H).

5 El compuesto del Ejemplo 215 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 214.

Ejemplo 215

3-((Ciclopropilmetil)[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]aminometil)-2-pirazinol

(Cristales de color amarillo claro)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00-0,09 (m, 2H), 0,30-0,49 (m, 2H), 0,78-0,91 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,94-3,03 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s a, 2H).

Ejemplo 216

2-[3-[Di(ciclopropilmetil)amino]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3,5-dimetilfenol

15 Una solución 1 M de tribromuro de boro/diclorometano (0,42 ml) se añadió a una solución de *N,N*-dicropropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina (35 mg) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se añadió a agua enfriada con hielo, la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (17 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (6:1) en forma de cristales de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,02 (m, 4H), 0,24-0,30 (m, 4H), 0,74-0,82 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 4H), 6,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 6,8, 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H).

EM(IEN)m/z 408 MH<sup>+</sup>

25 Ejemplo 217

*N,N*-Dicropropilmetil-*N*-[7-(2-etoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

30 Después de añadir etanol (2 µl), trifetilfosfina (15 mg) y azodicarboxilato de dietilo (9 µl) a una solución de 2-[3-[di(ciclopropilmetil)amino]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-7-il]-3,5-dimetilfenol (15 mg) en tetrahidrofurano (0,45 ml) en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua, la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (3,7 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (9:1) en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,32 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,84-4,04 (m, 2H), 6,51 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 0,8, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 218 a 223 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 217.

Ejemplo 218

40 *N,N*-Dicropropilmetil-*N*-[7-[2-(2-fluoroetoxi)-4,6-dimetilfenil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,82-0,92 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,94-4,50 (m, 4H), 6,53 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

45 Ejemplo 219

*N*-[7-[2-(Ciclopropilmetoxi)-4,6-dimetilfenil]-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-*N,N*-dicropropil-metilamina

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 6H), 0,28-0,38 (m, 6H), 0,86-0,96 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,71 (dd, *J* = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 220

5 *N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(2-(2-metoxietoxi)-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,44-4,10 (m, 1H), 6,50 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 466 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 221

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(2-isopropoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,02 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,82-0,92 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 4H), 4,24-4,36 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 450 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 222

20 Cianuro de 2-[3-[di(ciclopropilmetil)amino]-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-7-il]-3,5-dimetilfenoximetilo

(Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 4,57 (dd, *J* = 16,0, 25,6 Hz, 2H), 6,50 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

25 EM(IEN) *m/z* 447 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 223

*N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetil-6-(2-tetrahydro-1*H*-1-pirroliletoxi)fenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,24-0,34 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,20-2,32 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,42-2,58 (m, 2H), 2,94-3,04 (m, 4H), 3,92-4,06 (m, 2H), 6,47 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 505 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 224

35 *N*-Ciclopropil-*N*-ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]amina

40 Después de disolver *N*-ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol1,5-*a*]piridin-3-il]amina (100 mg) en metanol (10 ml), se añadieron ((1-*etoxiciclopropil*)oxi)trimetilsilano (60 μl), ácido acético (298 μl) y cianoborohidruro sódico (171 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. Después de secar la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y de filtrarla, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (74 mg) se obtuvo a partir de la fracción *n*-hexano:acetato de etilo (10:1) en forma de un aceite de color amarillo.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,01-0,04 (m, 2H), 0,26-0,36 (m, 2H), 0,46-0,52 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,50 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

El compuesto del Ejemplo 225 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 224.

Ejemplo 225

N-Ciclopropil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahydro-2-furanilmetilamina

5 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,42-0,57 (m, 4H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 4H), 3,79-3,88 (m, 2H), 6,50 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 226

10 N3-Ciclopropilmetil-N3-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]nicotinamida

Se añadieron trietilamina (0,038 ml) y clorhidrato del ácido cloronicotínico (20 mg) a una solución de N-ciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina (33 mg) en diclorometano (0,8 ml) mientras se enfriaba en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado mientras se enfriaba en hielo, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 3:2) para obtener el compuesto del título (36 mg) en forma de cristales de color blanco.

15

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08-0,33 (m, 2H), 0,37-0,54 (m, 2H), 1,03-1,17 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,87-3,97 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H).

El compuesto del Ejemplo 227 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 226.

Ejemplo 227

25 N1-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N1-(3-piridilmetil)-1-ciclopropanocarboxiamida

(Sustancia amorfa de color blanco)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,61-0,71 (m, 2H), 1,01-1,11 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,57 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

Ejemplo 228

N,N-Diciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

35 Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (234 mg) a una solución de N,N-diciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina (200 mg) en diclorometano (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 g) y el compuesto del título (162 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (1:1) en forma de un aceite de color amarillo claro.

40 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,28-0,38 (m, 4H), 0,80-0,94 (m, 2H), 1,94 (s, 1,5 H), 2,00 (s, 1,5H), 2,39 (s, 3H), 2,96 (s, 1,5H), 2,97 (s, 1,5H), 3,04-3,16 (m, 4H), 3,64 (s, 1,5H), 3,66 (s, 1,5H), 6,66 (s, 0,5H), 6,67 (s, 0,5H), 6,72 (dd, *J* = 2,6, 6,9 Hz, 0,5H), 6,73 (dd, *J* = 2,6, 6,9 Hz, 0,5H), 6,74 (s, 0,5H), 6,76 (s, 0,5H), 7,15 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 0,5H), 7,16 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 0,5H), 7,60-7,68 (m, 1H).

Ejemplo 229

45 N,N-Diciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (91 mg) a una solución de N,N-diciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina (162 mg) en diclorometano (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, el extracto se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró

por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g) y el compuesto del título (9 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (1:2) en forma de un aceite de color amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,24-0,34 (m, 4H), 0,79-0,92 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 3,7, 6,8 Hz, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 1,4, 6,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H).

Ejemplo 230

N,N-Diciclopropilmetil-N-[2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

10 Se suspendió 2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-3-nitrosopirazolo[1,5-a]piridina (200 mg) en etanol (10 ml), después se añadieron agua (5 ml), ácido acético (0,5 ml) y polvo de cinc (200 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua al filtrado, la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina en forma de un producto en bruto. Éste se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) sin purificación y después de añadir ciclopropanocarboxialdehído (0,166 ml) y ácido sulfúrico acuoso 3 M (0,739 ml), se añadió en cinco porciones borohidruro sódico (56 mg) mientras se agitaba vigorosamente sobre hielo y se continuó agitando durante 1 hora. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (240 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (30:1) en forma de un aceite de color amarillo.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,44 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 231 a 236 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 230.

Ejemplo 231

N-[2-Metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N,N-ditetrahydro-2H-4-piranilamina

30 (Polvo de color pardo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42-1,56 (m, 4H), 1,72-1,80 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 4H), 6,43 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 232

35 N,N-Diciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Cristales de color blanco)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,05 (m, 4H), 0,27-0,34 (m, 4H), 0,78-0,91 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,96 (m, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,47 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,01 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

40 Ejemplo 233

N,N-Diciclopropilmetil-N-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,05 (m, 4H), 0,23-0,33 (m, 4H), 0,79-0,91 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,85-2,99 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,40 (dd, J = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 234

N-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N,N-diciclopropilmetilamina

(Cristales de color blanco)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,06 (m, 4H), 0,24-0,35 (m, 4H), 0,79-0,90 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,86-2,99 (m, 4H), 3,71(s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,46 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 235

5 *N,N*-Diciclopropilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Cristales de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,02 (m, 4H), 0,25-0,31 (m, 4H), 0,79-0,90 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,86-2,98 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,33 (dd, J = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,01 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

10 Ejemplo 236

*N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-diciclopropilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,05 (m, 4H), 0,27-0,33 (m, 4H), 0,78-0,89 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,47 (dd, J = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Ejemplo 237

*N*-[7-(2,4-Dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

20 Después de disolver *N*-(7-bromo-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (300 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (5 ml), se añadieron ácido 6-metil-2,4-dimetoxifenilbórico (258 mg), complejo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (203 mg) e hidróxido de bario octahidrato (415 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después de secar la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y de filtrarla, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (230 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de un aceite de color pardo.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H).

Ejemplo 238

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilamina

30 Después de disolver *N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (50 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), se añadió hidruro sódico (60%, 15 mg) mientras se enfriaba con hielo, después se añadió cloruro de 2-tetrahidrofuranoilmetilo (16 µl) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C en una corriente de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener *N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilcarbamato de *tert*-butilo. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) sin purificación, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (4 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico acuoso 5 N mientras se enfriaba en hielo, después la extracción se realizó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener *N*-[7-(2,9-dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilamina en forma de un producto en bruto. Éste se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) sin purificación y después de añadir ciclopropano-carboxialdehído (27 µl) y ácido sulfúrico acuoso 3 M (0,121 ml), se añadió en cinco porciones borohidruro sódico (9 mg) mientras se agitaba vigorosamente sobre hielo, y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, el disolvente se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (31 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (5:1) en forma de un aceite de color amarillo.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06-0,01 (m, 2H), 0,25-0,32 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 1H), 1,74-1,95 (m, 3H), 2,01 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 2,80-3,06 (m, 3H), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 8H), 6,38-6,42 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H).

50 Los compuestos de los Ejemplos 239 a 255 que se indican a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de producción de los Ejemplos 237 y 238.

## Ejemplo 239

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,08-0,04 (m, 2H), 0,22-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,75-2,89 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 3,54-3,82 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,41 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 240

10 *N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06-0,03 (m, 2H), 0,26-0,35 (m, 2H), 0,78-0,87 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,56-3,84 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 241

*N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,75-0,87 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,57-3,85 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,48 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 242

*N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-2-furanil-metilamina

25 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,04 (m, 2H), 0,27-0,34 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,49-1,68 (m, 2H), 1,71-1,95 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,98-3,05 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,53-3,72 (m, 1H), 3,78-3,88 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,48 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,44 4 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

## Ejemplo 243

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo claro)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06-0,02 (m, 2H), 0,25-0,35 (m, 2H), 0,77-0,86 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,02 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,41 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H).

## Ejemplo 244

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

40 (Amorfo de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (dd, *J* = 8,5, 12,0 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 6,7, 12,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 5,9, 8,5 Hz, 1H), 3,62-3,86 (m, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,5, 6,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 245

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilamina

(Cristales de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,73-1,96 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,02 (dd, *J* = 7,0, 12,0 Hz, 1H), 3,33 (dd, *J* = 5,7, 12,0 Hz, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 246

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,08-0,03 (m, 2H), 0,22-0,33 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,73-1,96 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,80-3,06 (m, 3H), 3,25-3,37 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,79-3,91 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,40 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 247

15 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(3-furilmetil)amina

(Cristales de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 6,34-6,38 (m, 1H), 6,48 (dd, *J* = 1,5, 6,9 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,00 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H).

20 Ejemplo 248

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-furilmetil)amina

(Aceite de color amarillo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,37 (m, 2H), 0,80-0,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 6,07 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 1,8, 3,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,98 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H).

Ejemplo 249

*N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-2-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,78-1,98 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,02-3,08 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H).

EM(ESI) *m/z* 456 MH<sup>+</sup>

35 Ejemplo 250

*N*-[2-Metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-3-furanilmetil-amina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 3H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,72-3,83 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,41 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H).

## Ejemplo 251

*N*-[2-Metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-tetrahidro-2-furanilmetil-amina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 3H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,41 (s, 3H), 2,94 (dd, *J* = 6,8, 12,4 Hz, 1H), 2,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,25 (ddd, *J* = 4,0, 5,6, 12,4 Hz, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,80-3,85 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,40 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 1,8, 6,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 252

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

10 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,10-0,00 (m, 2H), 0,22-0,32 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,79-2,86 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,72-3,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,34 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 253

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-7-[2-(fluorometoxi)-4,6-dimetilfenil]-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,06 (m, 2H), 0,24-0,36 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,58-3,86 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 5,38-5,66 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 254

*N*-Ciclopropil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)amina

25 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,32 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,82-3,86 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 4,91 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 454 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 255

*N*-Ciclopropil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]amina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,82-3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,97 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,00 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 468 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 256

40 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

Después de disolver *N*-ciclopropilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina (134 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron tetrahidro-2*H*-4-pirancarbaldehído (131 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (243 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción obtenida, la extracción se realizó con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título

(120 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (4:1) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,12 (m, 2H), 0,30-0,44 (m, 2H), 0,84-0,97 (m, 1H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,58-1,74 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,82-2,96 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,38 (dt, J = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 257 a 266 que se indican a continuación se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 256.

Ejemplo 257

10 N-Ciclopropilmetil-N-[2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-4-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,10- -0,01 (m, 2H), 0,20-0,28 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,87-2,99 (m, 2H), 3,14-3,34 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,41 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 258

N-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopropilmetil- N-tetrahidro-2H-4-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,04 (m, 2H), 0,21-0,30 (m, 2H), 0,68-0,78 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 259

N-Ciclopropilmetil- N-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-4-piranilamina

25 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,06- -0,02 (m, 2H), 0,20-0,28 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,41 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

30 Ejemplo 260

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-4-piranilamina

(Cristales de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,06 (m, 2H), 0,24-0,33 (m, 2H), 0,72-0,85 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,97 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,41 (dt, J = 1,8, 12,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,93-4,03 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 7,06 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,3, 8,9 Hz, 1H).

Ejemplo 261

N-Ciclopropilmetil-N-[2-metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-3-piranilamina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,26-0,38 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,94-3,08 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,12-4,22 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H).

## Ejemplo 262

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Cristales de color amarillo)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,08 (m, 2H), 0,28-0,40 (m, 2H), 0,80-0,94 (m, 1H), 1,20-1,38 (m, 2H), 1,52-1,70 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,33 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 2H), 6,52 (dd, *J* = 1,4, 6,9 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 263

- 10 *N*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-ciclopropilmetil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Sólido de color amarillo)

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,28-0,32 (m, 2H), 0,74-0,84 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,99 (d a, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96-4,04 (m, 2H), 6,53 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) *m/z* 456 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 264

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

- 20 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,10- -0,05 (m, 2H), 0,17-0,24 (m, 2H), 0,67-0,78 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,99 (m, 2H), 6,35 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 265

- 25 *N*-[2-Metoxi-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Amorfo de color blanco)

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16-1,29 (m, 2H), 1,39-1,59 (m, 3H), 1,64-1,84 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,90-3,04 (m, 3H), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,86-3,97 (m, 4H), 6,41 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 266

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-oxazol-2-il-metil)amina

(Aceite de color amarillo)

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,10 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,82-0,96 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,44-6,53 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,7, 8,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H).

EM(IEN) *m/z* 449 MH<sup>+</sup>

## Ejemplo 267

*N*-[7-(2-Metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-piridil)amina

- 40 Después de disolver [7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina (40 mg) en tolueno (1 ml), 2-bromopiridina (0,013 ml), se añadieron *t*-butóxido sódico (25 mg) y complejo diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (3 mg) y la mezcla se calentó y se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (12 mg) se obtuvo a partir de la fracción de acetato de etilo:*n*-hexano (1:2) en forma de cristales de color blanco.
- 45

RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,61 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 0,8, 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 0,8, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 0,8, 4,8 Hz, 1H).

Ejemplo 268

5 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-piridil)amina

El compuesto del título (4 mg) se obtuvo en forma de cristales de color amarillo claro de la misma manera que el Ejemplo 267, usando *N*-ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]amina (50 mg), con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> como catalizador, y también usando 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y t-butóxido sódico.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,05-0,17 (m, 2H), 0,29-0,41 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 0,8, 6,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 269 y 270 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de producción de los Ejemplos 267 y 268.

15 Ejemplo 269

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-propil-*N*-(2-piridil)amina

(Cristales de color amarillo claro)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90-0,96 (m, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 6,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,55 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

Ejemplo 270

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(2-piridil)amina

(Cristales de color amarillo claro)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09-0,17 (m, 2H), 0,32-0,40 (m, 2H), 1,09-1,21 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,87 (s, 6H), 6,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,53 (dd, *J* = 5,0, 7,2 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H).

Ejemplo 271

3-(2,5-Dietil-1*H*-1-pirrolil)-7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolol[1,5-*a*]piridina

30 Después de disolver 7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etil-3-nitropirazolol[1,5-*a*]piridina (600 mg) en una mezcla de etanol (30 ml) y agua (30 ml), se añadieron ácido acético (3 ml) y polvo de cinc (600 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. El etanol de la mezcla de reacción obtenida se retiró por filtración a presión reducida, después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo al residuo y la extracción se realizó con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, obteniendo 7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolol[1,5-*a*]piridin-3-amina (500 mg) en forma de un producto en bruto.

35 La 7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolol[1,5-*a*]piridin-3-amina en bruto obtenida (160 mg) se disolvió en tolueno (50 ml), después se añadieron 3,6-octanodiona (1 g) y ácido acético (15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El tolueno de la mezcla de reacción obtenida se retiró por destilación a presión reducida, después se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y el compuesto del título (19 mg) se obtuvo a partir de la fracción n-hexano:acetato de etilo (10:1) en forma de cristales de color blanco.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 2,25 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,55 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 6H), 5,99 (s, 2H), 6,54 (s, 2H), 6,73 (dd, *J* = 2,0, 6,4 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H).

Los compuestos de los Ejemplos 272 a 276 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 25.

Ejemplo 272

N3-Ciclopropilmetil-N3-tetrahydro-3-furanilmetil-7-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridil]-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,05 (m, 2H), 0,35-0,42 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06-3,11 (m, 1H), 3,14 (s, 6H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,60-3,84 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

Ejemplo 273

N3-Ciclopropilmetil-N3-tetrahydro-3-furanilmetil-7-[6-(dimetilamino)-2,4-dimetil-3-piridil]-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-amina

10 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,75-0,90 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,75 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05-3,15 (m, 7H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,59-3,88 (m, 4H), 6,31 (s, 2H), 6,46 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

15 Ejemplo 274

N-Ciclopropilmetil-N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-N-[2-etil-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,04 (m, 2H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,84-0,96 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,81 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,86-3,90 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,98-4,04 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 275

N3-Ciclopropilmetil-N3-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridil]-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,81 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 (s, 6H), 3,36 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,91 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

Ejemplo 276

30 N3-Ciclopropilmetil-N3-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-[6-(dimetilamino)-2,4-dimetil-3-piridil]-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,81 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 6H), 3,04 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,82-3,90 (m, 2H), 3,96-4,02 (m, 2H), 4,96 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,48 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 277 a 286 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 47.

Ejemplo 277

40 N-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-propil-N-tetrahydro-2H-4-piranilmetil-amina

(Aceite de color amarillo)

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,39 (ddc, J = 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,51-1,63 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,93-2,98 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 2H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,90-3,97 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 278

N-Butil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-4-piranilmetil-amina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,16-1,42 (m, 6H), 1,49-1,63 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,73 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,30 (dt, J = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,88-4,00 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,4, 6,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

EM(IEN) m/z 466 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 279

N-Ciclobutilmetil-N-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-4-piranilmetilamina

10 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,17-1,32 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 3H), 1,67-1,94 (m, 6H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,72 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31 (dt, J = 1,9, 12,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,88-4,00 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,0, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

15 EM(IEN) m/z 478 MH<sup>+</sup>

Ejemplo 280

N-Butil-N-[2-etil-7-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-4-piranilmetilamina

(Cristales de color amarillo claro)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,40 (m, 6H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 2,73 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 281

N-Ciclobutilmetil-N-[2-etil-7-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-4-piranil-metilamina

25 (Cristales de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 4H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,72 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

30 Ejemplo 282

N-Ciclopropilmetil-N-[2-etil-7-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahidro-2H-4-piranil-metilamina

(Cristales de color amarillo claro)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,03 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 2H), 2,78 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 283

N-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N,N-ditetrahidro-2H-4-piranilmetilamina

(Amorfo de color amarillo)

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 4H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 3,26-3,34 (m, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,90-3,96 (m, 4H), 6,52 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 284

N3-Ciclopropilmetil-N3-tetrahidro-2H-4-piranilmetil-7-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridil]-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-

amina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,33-0,41 (m, 2H), 0,78-0,91 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,80 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,17 (s, 6H), 3,33 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,55 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

Ejemplo 285

N3-Ciclopropilmetil-N3-tetrahydro-2H-4-piranilmetil-7-[6-(dimetilamino)-2,4-dimetil-3-piridil]-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-amina

10 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,08- -0,02 (m, 2H), 0,29-0,35 (m, 2H), 0,76-0,87 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,75 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,44 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

15 Ejemplo 286

N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-tetrahydro-2H-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,31-0,36 (m, 2H), 0,77-0,87 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 287 a 292 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de producción de los Ejemplos 102 y 103.

Ejemplo 287

25 N-Ciclopropilmetil-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-[(3-metil-5-isoxazolil)metil]amina

(Aceite de color amarillo claro)

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,01-0,06 (m, 2H), 0,31-0,38 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,49 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 288

N3-Ciclopropilmetil-N3-[6-(dimetilamino)-2-piridil]metil-7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,02 (m, 2H), 0,25-0,32 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,94-3,00 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,3, 8,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 289

40 N-Ciclopropilmetil-N-(5-isoxazolilmetil)-N-[7-(2-metoxi-4,6-dimetilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo claro)

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,08 (m, 2H), 0,31-0,41 (m, 2H), 0,83-0,93 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

## Ejemplo 290

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-*N*-propilamina

(Cristales de color amarillo claro)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (tc, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,29 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,82-3,88 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,92 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 291

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-di-oxolan-2-ilmetil)amina

- 10 (Aceite de color amarillo claro)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,06 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,92 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,56 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 292

- 15 *N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56-1,66 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 3H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,84-3,88 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,93 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,59 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 293 y 294 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 159.

## Ejemplo 293

- 25 *N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22-1,32 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,25 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,82-3,88 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 4H), 4,92 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,59 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 294

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfanil)pirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-ditetrahidro-2*H*-4-piranil-metilamina

(Amorfo de color amarillo claro)

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21-1,32 (m, 4H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 4H), 3,26-3,35 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 3,89-3,96 (m, 4H), 6,48 (s, 2H), 6,59 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 295 a 298 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de producción de los Ejemplos 237 y 238.

- 40 Ejemplo 295

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolol[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-*N*-tetrahidro-3-furanilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54-1,66 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 3H), 3,52-3,68 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,91 (t, *J*

= 4,4 Hz, 1H), 6,48 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,04 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 296

5 *N*-3-Ciclopropilmetil-*N*-3-tetrahydro-3-furanilmetil-7-[6-(dimetilamino)-2,4-dimetil-3-piridil]-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,09-0,01 (m, 2H), 0,23-0,33 (m, 2H), 0,75-0,86 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,13 (s, 6H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,29 (s, 1H), 6,34 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 297

*N*-3-Ciclopropilmetil-*N*-3-tetrahydro-3-furanilmetil-7-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridil]-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,06-0,05 (m, 2H), 0,25-0,36 (m, 2H), 0,75-0,87 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,15 (s, 6H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,70-3,83 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,41 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,01 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

Ejemplo 298

20 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-*N*-[2-metoxi-7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]amina

(Aceite de color amarillo)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,04-0,06 (m, 2H), 0,24-0,34 (m, 2H), 0,84-0,96 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 2,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,35 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,94-4,04 (m, 2H), 4,98 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 6,39 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,07 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

25 Los compuestos de los Ejemplos 299 a 312 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 256.

Ejemplo 299

*N*-Butil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahydro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,83-0,89 (m, 3H), 1,18-1,38 (m, 6H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,86 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 2H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,00 (dd,  $J = 6,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H).

Ejemplo 300

35 *N*-Ciclobutilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahydro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Cristales de color amarillo claro)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,18-1,30 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,70-1,90 (m, 6H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,84 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,95 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,25-3,33 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 2H), 6,47 (dd,  $J = 1,2, 6,8$  Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,00 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1H).

40 Ejemplo 301

*N*-[7-(2,6-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-*N*-tetrahydro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

45 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20-1,32 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,99 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,18 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,24-3,32 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 4H),

4,89 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 6,49 (dd,  $J = 1,6, 6,8$  Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,03 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 302

*N*-Butil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

5 (Cristales de color blanco)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,79-0,87 (m, 3H), 1,23-1,36 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,01-3,13 (m, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,49 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,02 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 303

10 *N*-Ciclobutilmetil-*N*-[7-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Amorfo de color blanco)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43-1,85 (m, 6H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 3H), 3,31-3,40 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,48 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,02 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H).

15 Ejemplo 304

*N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanilmetil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilamina

(Amorfo de color amarillo claro)

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41-1,65 (m, 3H), 1,74-1,91 (m, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,93-3,08 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,54-3,72 (m, 3H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,90-3,97 (m, 2H), 6,50 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,91 (dd,  $J = 2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,04 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

Ejemplo 305

25 *N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranil-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Amorfo de color amarillo claro)

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,17-1,30 (m, 2H), 1,36-1,54 (m, 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 3H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,30-3,39 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,97 (m, 4H), 6,50 (dd,  $J = 1,3, 6,8$  Hz, 1H), 6,91 (dd,  $J = 2,4, 8,4$  Hz, 1H), 7,02 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 1,3, 8,8$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

Ejemplo 306

*N*-Butil-*N*-[2-metoxi-7-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,85 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,19-1,36 (m, 6H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 2,87 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,93 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,94 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,48 (dd,  $J = 1,6, 6,8$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 307

*N*-Ciclobutilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranil-metilamina

(Aceite de color amarillo)

40 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20-1,30 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 3H), 1,70-1,86 (m, 6H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,83 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,95 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,47 (dd,  $J = 1,6, 6,8$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 6,8, 8,8$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H).

Ejemplo 308

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-metoxi-7-(2,4,6-trimetoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,18-1,32 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,72-1,77 (m, 2H), 2,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,47 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 309

*N*3-Ciclopropilmetil-*N*3-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetil-7-[6-(dimetilamino)-2,4-dimetil-3-piridil]-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,30-0,38 (m, 2H), 0,82-0,96 (m, 1H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 6H), 3,38 (dt, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,96-4,05 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 310

15 *N*3-Ciclopropilmetil-*N*3-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetil-7-[6-(dimetilamino)-4-metil-3-piridil]-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina

(Aceite de color amarillo)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03-0,08 (m, 2H), 0,29-0,38 (m, 2H), 0,78-0,94 (m, 1H), 1,24-1,38 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,19 (s, 6H), 3,33 (dt, *J* = 1,6, 12,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 0,6, 6,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 6,8, 7,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 0,7, 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

Ejemplo 311

*N*-[7-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N,N*-ditetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18-1,31 (m, 4H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,81-2,88 (m, 4H), 3,24-3,34 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,96 (m, 4H), 6,50 (dd, *J* = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 312

30 *N*-Ciclopropilmetil-*N*-[7-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-2-metoxipirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,23-0,34 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,74-2,86 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 2H), 3,29 (dt, *J* = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 2H), 6,39 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 1,2, 9,2 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 313 y 314 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de producción del Ejemplo 40.

Ejemplo 313

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(4-etil-2,6-dimetoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-3-furanil-metilamina

40 (Aceite de color amarillo)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04-0,02 (m, 2H), 0,32-0,40 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,12-1,36 (m, 6H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 4H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 4H), 3,69 (s, 6H), 6,51 (s, 2H), 6,57 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

45 Ejemplo 314

*N*-Ciclopropilmetil-*N*-[2-etil-7-(4-etil-2,6-dimetoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-*N*-tetrahidro-2*H*-4-piranilmetilamina

(Aceite de color amarillo)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,74 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,79 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

10 En los Ejemplos y Ejemplos de Producción a lo largo de la presente memoria descriptiva, pueden usarse como materiales de partida compuestos aldehído, compuestos halogenados y sulfonatos, tales como dihidro-2H-piran-3(4H)ona [N° CAS 23462-75-1], (R)-3-tetrahidropirano-carboxialdehído [N° CAS 143810-10-0], (S)-3-tetrahidropirancarboxialdehído [N° CAS 141822-85-7], (±)-3-tetrahidropirancarboxialdehído [N° CAS 77342-93-9], 3-formil-5,6-dihidro-2H-pirano [N° CAS 13417-49-7], 2-oxazol-carboxialdehído [N° CAS 65373-52-6], 6-dimetilamino-2-piridinacarboxialdehído [N° CAS 208110-83-2], 6-dimetilamino-3-piridinacarboxialdehído [N° CAS 149805-92-5], metanosulfonato de 3-metil-5-isoxazolemetanol [N° CAS 96603-41-7], 4-metilbencenosulfonato de 3-(fenilmetoxi)-1-butanol [N° CAS 96556-29-5], [(2-bromo-1-metiletoxi)metil]-benceno [N° CAS 135364-12-4], 5-(bromometil)isoxazol [N° CAS 69735-35-9] y similares.

### 15 [Ejemplos de Ensayo]

Los compuestos de la presente invención se evaluaron con respecto a la afinidad de unión al Receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRFR) y la inhibición de la producción de AMPc. Los procedimientos de ensayo y los resultados fueron los siguientes.

#### Ejemplo de Ensayo 1

20 <Experimento de unión a CRFR>

(1) Preparación de células que expresan CRFR

25 Como material experimental para un experimento de unión a CRFR se usó la fracción de membrana de la célula con alta expresión de CRFR1 humano. Las células que expresaban CRFR se prepararon de la siguiente manera. El gen de CRFR1 de longitud completa se obtuvo a partir de una biblioteca de ADNc de cerebro humano (QuickClone™, Clontech) por PCR. Los fragmentos de ADN obtenidos se insertaron en vectores de clonación y se determinaron las secuencias de bases. Después se religó el ADNc que tenía la secuencia de bases correcta a un vector de expresión (pcDNA3.1™, Invitrogen). El vector de expresión de CRFR1 se introdujo en células HEK293, y las células resistentes que crecieron en medio celular que contenía G418 (1 mg/ml) se clonaron por dilución limitante. A partir de estas células clonadas, se seleccionaron los clones con alta afinidad de unión entre la fracción de membrana y sauvagina por unidad de proteína en el experimento de unión descrito más adelante y se usaron para el experimento final.

(2) Preparación de fracción de membrana

35 Las células clonadas obtenidas en (1) se recogieron y rompieron con un generador ultrasónico en tampón sonificado (D-PBS(-) MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 2 mM). La suspensión obtenida de la ruptura ultrasónica se centrifugó (46.000 x g, 10 minutos) y el precipitado se resuspendió en tampón sonificado y se repitió el mismo procedimiento. El precipitado final después se suspendió en tampón de unión (D-PBS(-) MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 2 mM, BSA al 1,5%, bacitracina 0,15 mM, cóctel inhibidor de proteasa 1 x (COMPLETE™, Boehringer)) y se usó como fracción de membrana después de ajustar la concentración de proteínas a 1,6 mg/ml.

(3) Experimento de unión

40 El experimento de unión a sauvagina se realizó siguiendo el protocolo de SPA™ (Amersham Pharmacia), usando una placa de 96 pocillos. El experimento se realizó de acuerdo con el manual de instrucciones de perlas SPA. Después de dejar 40 mg de la proteína de fracción de membrana, 0,5 mg de perlas SPA y una concentración 50 pM de <sup>125</sup>I-sauvagina (Amersham Pharmacia) en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas en presencia del compuesto de ensayo, la mezcla se centrifugó (1000 x g, 5 minutos) y se midió la radiactividad de cada pocillo con un TopCount™ (Packard).

45 (4) Cálculo de afinidad de unión

50 La radiactividad para la sauvagina no radiactiva añadida en un exceso de 1000 veces se restó de cada valor como unión no específica, y la radiactividad de una muestra sin adición de la sustancia de ensayo (control) se definió como el 100%, representándose cada valor como un porcentaje (% de control). Se trazó un gráfico con la concentración de la sustancia de ensayo representada en el eje horizontal y el porcentaje (% de control) representado en el eje vertical, y se determinó la concentración que daba como resultado un valor del 50% para el porcentaje (% de control) a partir del gráfico para calcular el valor de CI<sub>50</sub>.

#### Ejemplo de Ensayo 2

<experimento de inhibición de la producción de AMPc usando células AtT-20>

## (1) Procedimiento de ensayo

Las células AtT-20 eran de una línea celular derivada de tumor de glándula pituitaria de ratón que se sabe que responde al Factor de Liberación de Corticotropina (CRF), conduciendo a la activación del sistema de adenilato ciclasa intracelular, la producción de AMP cíclico (AMPc) y la liberación de hormona adenocorticotrópica (ACTH) (Biochem. Biophys. Res. Com. 106, 1364-1371, 1982). Para el experimento, las células ( $1 \times 10^5$ ) se suspendieron en medio D-MEM (FBS al 0,1%) y se sembraron en una placa de 96 pocillos, se añadió inhibidor de fosfodiesterasa (IBMX, Calbiochem) a una concentración final de 1 mM y se cultivaron a 37 °C durante 30 minutos. Se añadió una dilución del compuesto de ensayo, se continuó el cultivo durante 30 minutos a 37 °C, se añadió CRF (30 nM) y se continuó el cultivo durante 30 minutos a 37 °C. Las células se recogieron por centrifugación (500 x g, 5 minutos) y se lisaron con tampón de lisis (bromuro de dodeciltrimetilamonio al 0,2%), y se cuantificó la producción de AMPc intracelular por el procedimiento de HTRF. Para la cuantificación del AMPc se usó un kit de AMPc HTRF (CIS Diagnostics Co., Ltd.).

## (2) Cálculo de la inhibición de la producción de AMPc

Los datos obtenidos se procesaron de la siguiente manera. La producción de AMPc de células a las que se había añadido CRF 30 nM se definió como el 100% (control), y el valor para cada espécimen se representó como un porcentaje (% de control). Se trazó un gráfico con la concentración de la sustancia de ensayo representada en el eje horizontal y el porcentaje (% de control) representado en el eje vertical, y se determinó la concentración que dio como resultado un valor del 50% para el porcentaje (% de control) a partir del gráfico para calcular el valor de  $CI_{50}$ .

<Resultados de ensayo>

En el Ejemplo de Ensayo 1, el compuesto de la invención presentó una excelente afinidad de unión por CRFR, con un valor de  $CI_{50}$  de 5-5000 nM. En el Ejemplo de Ensayo 2, el compuesto de la invención presentó una excelente inhibición contra la producción de AMPc dependiente de CRF. Algunos de los resultados se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

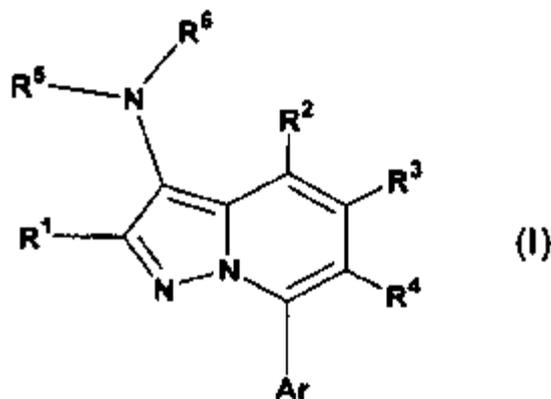
Compuesto N° (Ejemplo N°)	Afinidad de unión al receptor CRF1 $CI_{50}$ (nM)	Actividad adenilato ciclasa $CI_{50}$ (nM)
Ejemplo 3	50	130
Ejemplo 6	160	200
Ejemplo 25	210	550
Ejemplo 27	55	300
Ejemplo 103	90	400
Ejemplo 108	50	20

## Aplicabilidad Industrial

Como se ha explicado anteriormente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina que tiene actividad antagonista del receptor de CRF, sus sales y nuevas composiciones farmacéuticas que los comprenden. Los compuestos de la invención o sus sales presentan un excelente antagonismo contra receptores de CRF y particularmente contra el receptor de CRF1, mientras que tienen baja toxicidad y alta seguridad, y por lo tanto son muy útiles como fármacos. Los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que los comprenden son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con CRF y/o receptores de CRF, y particularmente son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para la depresión y síntomas depresivos (depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abusos infantiles, depresión posparto, etc.), manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno afectivo, distimia, trastorno bipolar, personalidad ciclotímica, esquizofrenia, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastornos gastrointestinales asociados con el estrés, vómito nervioso y similares.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general:



[en la que  $R^1$  representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano o la fórmula  $-G^1-R^{1a}$  (en la que  $G^1$  representa un enlace sencillo, metileno, oxígeno, azufre, sulfínico, sulfonilo,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NR^{1b}$ ,  $-C(O)-NR^{1b}$ ,  $-S(O)_2-NR^{1b}$ ,  $-NR^{1b}-C(O)-$  o  $-NR^{1b}-S(O)_2-$ ; y cada uno de  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalquenilo  $C_{5-8}$ );

cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representa independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, arilo  $C_{6-14}$ , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros o la fórmula  $-G^2-R^{2a}$  (en la que  $G^2$  representa un enlace sencillo, alquileo  $C_{1-6}$ , oxígeno, azufre, sulfínico, sulfonilo,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NR^{2b}$ ,  $-C(O)-NR^{2b}$ ,  $-S(O)_2-NR^{2b}$ ,  $-NR^{2b}-C(O)-$  o  $-NR^{2b}-S(O)_2-$ );

cada uno de  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalquenilo  $C_{5-8}$ );

$R^2$  y  $R^3$  o  $R^3$  y  $R^4$  pueden unirse para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo y que contiene opcionalmente carbonilo en el anillo;

cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  representa independientemente la fórmula  $-X^5-X^6-X^7$  (en la que  $X^5$  representa un enlace sencillo o  $-CO-$ ;  $X^6$  representa un enlace sencillo,  $-NR^{3a}$ , oxígeno, azufre, sulfínico, sulfonilo, alquileo  $C_{1-10}$ , alquilenilo  $C_{2-10}$  o alquinilenilo  $C_{2-10}$ ; y cada uno de  $X^7$  y  $R^{3a}$  representa independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , alquenilo  $C_{2-10}$ , alquinilo  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquenilo  $C_{5-8}$ , arilo  $C_{6-14}$ , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, un grupo de anillo condensado con benceno de 9 a 11 miembros, un grupo de anillo condensado con heteroarilo de 8 a 11 miembros o un grupo de anillo hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros);

$R^5$  y  $R^6$  pueden unirse para formar un anillo de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo y que contiene opcionalmente carbonilo en el anillo;

$R^6$  y  $R^2$  pueden unirse para formar un anillo de 6 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos en el anillo y que contiene opcionalmente carbonilo en el anillo; y

Ar representa arilo  $C_{6-14}$ , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, un grupo de anillo condensado con benceno de 9 a 11 miembros o un grupo de anillo condensado con heteroarilo de 8 a 11 miembros; con la condición de que  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  y Ar puedan tener independientemente cada uno de 1 a 4 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes que se indica a continuación;

<Grupo A de Sustituyentes>

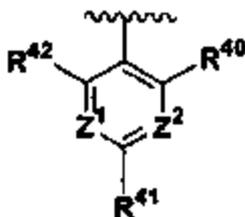
El grupo que consiste en metilendioxi, etilendioxi y la fórmula  $-V^1-V^2-V^3$  (en la que  $V^1$  representa un enlace sencillo, alquileo  $C_{1-6}$ , alquilenilo  $C_{2-6}$ , alquinilenilo  $C_{2-6}$ , oxígeno, azufre, carbonilo,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$  o  $-NR^{3b}$ ;  $V^2$  representa un enlace sencillo o alquileo  $C_{1-6}$ ; y cada uno de  $V^3$  y  $R^{3b}$  representa independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquenilo  $C_{5-8}$ , arilo  $C_{6-14}$ , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi  $C_{1-6}$  o la fórmula  $-N(R^{3c})R^{3d}$  (en la que cada uno de  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  representa independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ )), una sal del mismo o un hidrato del anterior.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^1$  es la fórmula  $-G^{10}-R^{10}$  (en la que  $G^{10}$  representa un enlace sencillo, metileno, oxígeno, azufre, sulfínico o sulfonilo y  $R^{10}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógeno, alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-8}$ ).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^{10}$  es metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^1$  es metoxi.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que R<sup>1</sup> es etilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que R<sup>1</sup> es metiltilio.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representa independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo o la fórmula -G<sup>20</sup>-R<sup>20</sup> (en la que G<sup>20</sup> representa un enlace sencillo, oxígeno, azufre, sulfinilo o sulfonilo y R<sup>20</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógeno, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>).
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que Ar es fenilo, 1,3-benzodioxolilo, naftilo, piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, oxazolilo o isoxazolilo, y Ar puede tener de 1 a 4 grupos seleccionados entre el Grupo B de Sustituyentes que se indica a continuación;
- 15 <Grupo B de Sustituyentes>  
El grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, metilendioxi, etilendioxi, la fórmula -V<sup>4</sup>-V<sup>5</sup> (en la que V<sup>4</sup> representa un enlace sencillo, oxígeno o azufre y V<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-8</sub>) y la fórmula -N(R<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup> (en la que cada uno de R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> representa independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>).
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que Ar es fenilo o piridilo y Ar puede tener opcional 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo B de Sustituyentes la reivindicación 9.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que el Grupo B de Sustituyentes es el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, dimetilamino y alcoxi C<sub>1-6</sub>.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que Ar es la fórmula:



- 30 (en la que cada uno de R<sup>40</sup> y R<sup>41</sup> representa independientemente metoxi, etoxi, etilo, metilo, dimetilamino o halógeno, R<sup>42</sup> representa hidrógeno, metoxi, metilo, dimetilamino o halógeno y cada uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representa independientemente metino o nitrógeno).
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son metino.
- 35 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que X<sup>5</sup> es un enlace sencillo y X<sup>6</sup> es un enlace sencillo o alqueno C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, Z<sub>2-6</sub> alqueno C<sub>2-6</sub> que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes o alquino C<sub>2-6</sub> que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes.
- 40 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que X<sup>5</sup> es un enlace sencillo y X<sup>6</sup> es un enlace sencillo o alqueno C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo C de Sustituyentes que se indica a continuación;
- <Grupo C de Sustituyentes>  
El grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, nitrilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 45 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que X<sup>5</sup> es un enlace sencillo y X<sup>6</sup> es un enlace sencillo, 1,2-etileno o metileno.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, una sal del compuesto o un hidrato

5 del anterior, en el que  $X^7$  es alquilo  $C_{1-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, alqueno  $C_{2-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, alquino  $C_{2-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes,  $Z_{5-3}$  cicloalqueno que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, arilo  $C_{6-14}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes o un grupo de anillo hidrocarburo bicíclico de 7 a 12 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes.

15 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es alquilo  $C_{1-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes o un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo A de Sustituyentes.

20 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es alquilo  $C_{1-10}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo D de Sustituyentes que se indica a continuación, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo D de Sustituyentes que se indica a continuación, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo D de Sustituyentes que se indica a continuación o un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados entre el Grupo D de Sustituyentes que se indica a continuación;  
<Grupo D de Sustituyentes>  
25 El grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , nitrilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , dimetilamino y alquilo  $C_{1-6}$ .

30 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$  que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, cicloalquilo  $C_{3-8}$  que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tetrahidrofuranoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tetrahidrotiofenilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, dihidropiranilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tetrahidropiranilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, dioxolanilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, pirrolidin-2-onilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, dihidrofuran-2-onilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, furanilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tienilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, pirrolidinilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, piperidilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, oxazolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, isoxazolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, tiazolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, pirrolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, pirazolilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, morfolinilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación, dioxanilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación o piridilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos seleccionados entre el Grupo E de Sustituyentes que se indica a continuación;  
50 <Grupo E de Sustituyentes>  
El grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, dimetilamino, ciano, cloro y flúor.

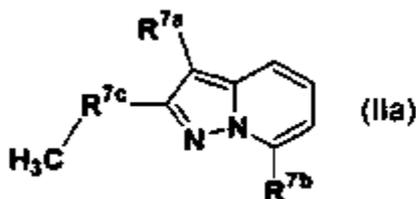
55 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que el Grupo E de Sustituyentes es el grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamino, cloro y flúor.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, pirrolidin-2-onilo, dihidrofuran-2-onilo, furanilo, tienilo, pirrolidinilo, piperidilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, morfolinilo, dioxanilo o piridilo.

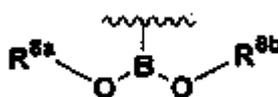
60 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $X^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo,

tetrahidropiraniilo, dioxolanilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, dioxanilo, piridilo, piperidilo o tiazolilo.

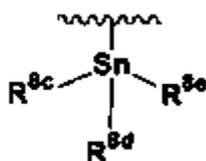
24. Un compuesto representado por la fórmula general:



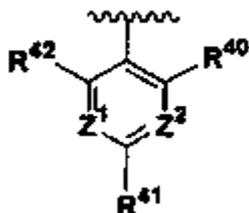
- 5 [en la que  $R^{7a}$  representa hidrógeno, nitro,  $-NO$  o  $-NHR^{7d}$  (en el que  $R^{7d}$  representa hidrógeno, t-butoxicarbonil o benciloxicarbonil);  
 $R^{7c}$  representa metileno, oxígeno o azufre; y  
 $R^{7b}$  representa hidrógeno, halógeno, la fórmula:



- 10 (en la que cada uno de  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  representa independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^{3a}$  y  $R^{8b}$  pueden unirse para formar 1,2-etileno, 1,3-propileno o 2,3-dimetilbutan-2,3-diilo), la fórmula:



(en la que cada uno de  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  y  $R^{8e}$  representa independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ) o la fórmula:



- 15 (en la que cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  representa independientemente metoxi, etoxi, etilo, dimetilamino, metilo o halógeno,  
 $R^{42}$  representa hidrógeno, metoxi, metilo o halógeno y cada uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  representa independientemente metino o nitrógeno),  
 con la condición de que no se incluyan compuestos que satisfagan las siguientes condiciones (1), (2) o (3) en las definiciones anteriores:

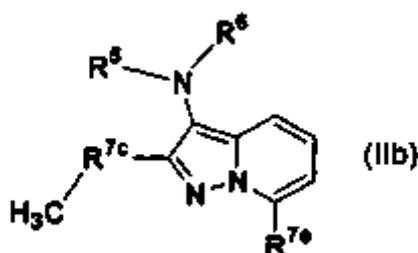
- 20 (1)  $R^{7c}$  es oxígeno,  $R^{7b}$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  es hidrógeno, nitro,  $-NO$  o  $-NH_2$ , (2)  $R^{7c}$  es azufre,  $R^{7b}$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  es nitro o  $-NH_2$  o (3)  $R^{7c}$  es metileno,  $R^{7b}$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  es  $-NO$ ,

una sal del mismo un hidrato del anterior.

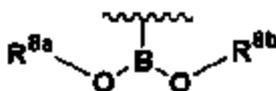
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son hidrógeno.

- 25 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, una sal del compuesto o un hidrato del anterior, en el que  $R^{7b}$  no es hidrógeno.

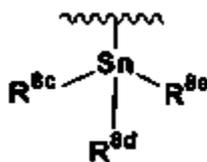
27. Un compuesto representado por la fórmula general:



[en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen las mismas definiciones que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> en la reivindicación 1, respectivamente; R<sup>7c</sup> representa metileno, oxígeno o azufre; y R<sup>7e</sup> representa halógeno, la fórmula:



5 (en la que cada uno de R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> representa independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>8a</sup> y R<sup>8b</sup> pueden unirse para formar 1,2-etileno, 1,3-propileno o 2,3-dimetilbutan-2,3-diilo), o la fórmula:



10 (en que cada uno de R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup> y R<sup>8e</sup> representa independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>), una sal del mismo o un hidrato del anterior.

28. Un antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF) que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

29. Un antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-1 o del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-2 que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

15 30. Un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad asociada con el Factor de Liberación de Corticotropina (CRF), que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

31. Un agente terapéutico o profiláctico para la depresión, síntomas depresivos, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno afectivo, distimia, trastorno bipolar, personalidad ciclotímica o esquizofrenia que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

20 32. Un agente terapéutico o profiláctico para un síntoma depresivo que es depresión mayor, depresión de un solo episodio, depresión recurrente, depresión inducida por abuso infantil o depresión posparto, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

25 33. Un agente terapéutico o profiláctico para úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastornos gastrointestinales asociados con el estrés o vómito nervioso, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

34. Un agente a terapéutico o profiláctico para la enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, demencia multiinfarto, demencia senil, anorexia nerviosa, trastorno de la alimentación, obesidad, diabetes, dependencia del alcohol, farmacofilia, síndrome de abstinencia de drogas, síndrome de abstinencia de alcohol, trastorno del sueño, insomnio, migraña, dolor de cabeza inducido por estrés, dolor de cabeza inducido por contracturas musculares, lesión neuronal isquémica, lesión neuronal excitotóxica, ictus, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, espasmo muscular, síndrome de fatiga crónica, enanismo psicosocial, epilepsia, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, quirospasmo, tortícolis espasmódica, síndrome cervicobraquial, glaucoma primario, síndrome de Meniere, desequilibrio autonómico, alopecia, neurosis, hipertensión, trastorno cardiovascular, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de hiperventilación, asma bronquial, apneusis, síndrome de muerte súbita del lactante, trastorno inflamatorio, dolor, alergosis, impotencia, trastorno menopáusico, trastorno de fertilización, esterilidad, cáncer, disfunción inmune inducida por infección por VIH, disfunción inmune inducida por estrés, estrés hemorrágico, síndrome de Cushing, trastorno de la función del tiroides, encefalomielititis, acromegalia, incontinencia u osteoporosis, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

35. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo para la fabricación de un antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF).
- 5 36. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo para la fabricación de un antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-1 o antagonista del receptor del Factor de Liberación de Corticotropina (CRF)-2.
- 10 37. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo para la fabricación de un agente terapéutico o profiláctico para la depresión, síntomas depresivos, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno afectivo, distimia, trastorno bipolar, personalidad ciclotímica, esquizofrenia, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastornos gastrointestinales asociados con estrés o vómito nervioso.