

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 741**

51 Int. Cl.:

C07D 491/20 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008 E 08748940 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2144915**

54 Título: **Derivados de espiro-pirano-pirazol**

30 Prioridad:

16.04.2007 EP 07384021

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.07.2014

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. (100.0%)
AVDA. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT, 221
08041 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**WÜNSCH, BERNHARD;
SCHEPMANN, DIRK;
SCHLÄGER, TORSTEN y
ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 472 741 T3

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

Derivados de espiro-pirano-pirazol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma (σ) y más particularmente a algunos derivados de espiro-pirano-pirazol, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia y profilaxis, en particular para el tratamiento de psicosis.

Antecedentes de la invención

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos en los últimos años ha sido ayudada en gran medida por la mejor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de los opioides. A partir de los estudios de la biología y función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que
15 los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos del movimiento tales como la distonía y la discinesia tardía y trastornos motores asociados con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado de que el conocido ligando del receptor sigma rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. *Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen una afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos opiáceos benzomorfanos, tales como (+)SKF 10047,
20 (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden discriminarse por los isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen
25 ligandos sigma endógenos aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. et al. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han insinuado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalemales de la cascada de transducción de señales. Los fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la posibilidad de que pueda servir como una unión entre los tres sistemas.

Todavía existe la necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos y que tienen buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

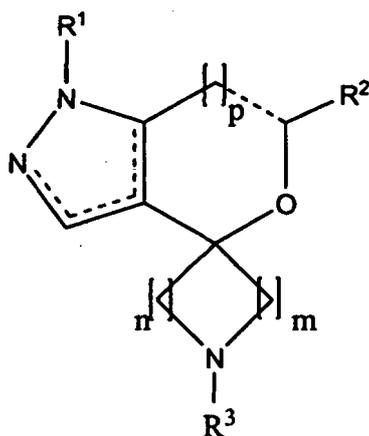
35 La técnica más aproximada conocida comprende benzimidazoles del documento WO2003035065 para la inhibición de cinasas. Los compuestos de tetrahidro-pirano-pirazol que presentan actividad moduladora de cannabinoides se describen en los documentos WO2007001939 y FR2875230. Ninguno de ellos presenta análogos o variantes de espiro-pirano-pirazol.

40 Las espiropiperidinas se conocen como ligandos potentes a receptores sigma (Maier et al, *J Med Chem*, 2002, 45, 438-448 y Maier et al, *J Med Chem*, 2002, 45, 4923-4930). Sin embargo, tales espiropiperidinas muestran anillos de benzopirano y benzofurano.

Sumario de la invención

Los inventores han encontrado ahora una familia de derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] estructuralmente distintos que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma.

45 La memoria descriptiva actual se refiere a compuestos de fórmula general (I),



(I)

en la que

m se selecciona de 1, 2 o 3, n se selecciona de 1, 2 o 3 y m + n es o bien 3, 4 o 5;

5 p se selecciona de 0 o 1

la línea de puntos es o bien un enlace simple o bien un doble enlace;

si p es 1, la línea de puntos es o bien un enlace simple o bien un doble enlace;

si p es 0, la línea de puntos es un enlace simple;

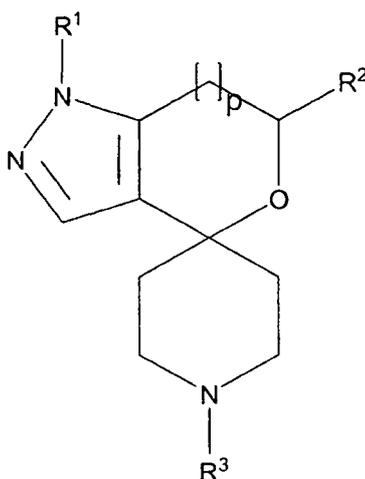
10 R¹ se selecciona de hidrógeno; grupo alifático de C₁₋₆ lineal o ramificado al menos monosustituido; arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquilarilo opcionalmente al menos monosustituido;

R² se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; O-R con R siendo H o un grupo alifático de C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido;

15 R³ se selecciona de hidrógeno; un grupo alifático de C₁₋₁₈ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un arilo opcionalmente al menos monosustituido; un heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; un cicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquilarilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquilheterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquilocicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido; o COOR' con R' siendo bien H o bien alquilo de C₁₋₄;

20 opcionalmente en forma de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, a cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general Ia.



la

en la que

p se selecciona de 0 o 1;

5 R' se selecciona de alquilo de C₁₋₄ lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido;

R² se selecciona de H; OH o un grupo O-alquilo de C₁₋₄ lineal o ramificado;

R³ se selecciona de hidrógeno; alquilo de C₁₋₁₀, lineal o ramificado; alqueno de C₃₋₈, lineal o ramificado; alquil(C₁₋₆)arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquil(C₁₋₆)heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o alquil(C₁₋₆)cicloalquilo(C₄₋₈) opcionalmente al menos monosustituido, en el que el grupo cicloalquilo puede estar saturado o insaturado,

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, a cualquier proporción de mezclado,

o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos,

15 en los que los grupos arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, están sustituidos en el sistema de anillo del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo, por sustituyentes seleccionados de OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, con R_x y R_y siendo independientemente H o un alquilo de C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo-C₁₋₆ (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-

20 alquilo-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido

y

25 en los que alquilos o alquenos pueden estar sustituidos o insustituidos, en los que los sustituyentes de alquilos o alquenos están seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o OH.

En el contexto de la presente invención, grupo alifático o radical alifático incluye alquilo, alqueno y alquino.

En el contexto de la presente invención, se entiende que grupo o radical alquilo significa hidrocarburos saturados, lineales o ramificados, que pueden estar o no estar sustituidos o mono o polisustituidos. Por otro lado, los grupos alqueno y alquino incluyen grupos tales como por ejemplo -CH=CH-CH₃ o -C≡C-CH₃, mientras que alquilo saturado engloba por ejemplo -CH₃ y -CH₂-CH₃. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo de C1 o C2, alquilo C₁₋₃ representa alquilo de C1, C2 o C3, alquilo C₁₋₄ representa alquilo de C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo de C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferiblemente metilo, etilo, vinilo (etenil), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinil, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también CHF₂, CF₃ o CH₂OH etc.

30

35

En el contexto de la presente invención, se entiende que grupo o radical cicloalquilo significa hidrocarburos cíclicos (sin heteroátomos en el anillo) saturados e insaturados (pero no aromáticos) que pueden ser no sustituidos o mono o polisustituidos. Además, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo de C3 o C4, cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo de C3, C4 o C5, cicloalquilo de C₃₋₆ representa cicloalquilo de C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo de C₃₋₇ representa cicloalquilo de C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo de C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C₄₋₅ representa cicloalquilo de C4 o C5, cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo de C4, C5 o C6, cicloalquilo de C₄₋₇ representa cicloalquilo de C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo de C5 o C6 y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo de C5, C6 o C7. Sin embargo, cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferiblemente monoinsaturados también caen en particular dentro del término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los radicales alquilo y cicloalquilo son preferiblemente metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo.

En el contexto de la presente invención, se entiende que alquil-cicloalquilo significa un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C₁₋₆ sea siempre saturado y no sustituido y lineal o ramificado.

Con respecto al grupo alifático o alquilo -a menos que se indique lo contrario- se entiende que el término sustituido en el contexto de esta invención significa la sustitución de al menos un radical hidrógeno radical por F, Cl, Br, I, NH₂, SH o OH, entendiéndose que radicales "polisustituidos" (sustituidos más de una vez) significa que la sustitución se efectúa tanto en diferentes átomos como en el mismo átomo varias veces con el mismo o diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, tal como en el caso de CF₃, o en sitios diferentes, tal como en el caso de por ejemplo -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. "Opcionalmente al menos monosustituido" significa "monosustituido", "polisustituido" o -si no se cumple la opción- "no sustituido".

Ha de entenderse que el término (CH₂)₃₋₆ significa -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, ha de entenderse que (CH₂)₁₋₄ significa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, ha de entenderse que (CH₂)₄₋₅ significa -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Se entiende que un grupo o radical arilo significa sistemas cíclicos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni tan siquiera en uno de los anillos. Son ejemplos fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular radicales 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden ser no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos.

En el contexto de la presente invención, se entiende que alquil-arilo significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través un grupo alquilo de C₁₋₆ (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C₁₋₆ sea siempre saturado y no sustituido y lineal o ramificado.

Se entiende que grupo o radical heterociclilo significa sistemas cíclicos heterocíclicos, de anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo y también puede ser mono o polisustituido. Ejemplos que pueden ser del grupo de heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.

En el contexto de la presente invención, se entiende que alquil-heterociclil significa un grupo heterociclilo (véase anteriormente) que está conectado a otro átomo a través de un grupo alquilo de C₁₋₆ (véase anteriormente) mientras que el grupo alquilo C₁₋₆ sea siempre saturado y no sustituido y lineal o ramificado.

En relación a arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, se entiende que sustituido significa, a menos que se defina lo contrario, sustitución del sistema cíclico de arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, con R_x y R_y siendo independientemente H o un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo-C₁₋₆ (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido. "Opcionalmente al menos monosustituido" significa o bien "monosustituido", "polisustituido" o -si no se cumple la opción- "no sustituido".

Se entiende que el término "sal" significa cualquier forma del compuesto activo usado de acuerdo con la invención en la que adquiere una forma iónica o está cargado y se acopla con un contraión (un catión o anión) o está en solución. También se entienden por esto los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se complejan mediante interacciones iónicas.

El término "sal fisiológicamente aceptable" significa, en el contexto de la presente invención, cualquier sal que se tolera fisiológicamente (significando la mayoría del tiempo que no sea tóxico, especialmente no provocado por el

contraión) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento especialmente si se utiliza en o es aplicado a seres humanos y/o mamíferos.

5 Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y se entiende en el contexto de la presente invención que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención, normalmente un ácido (desprotonado), como un anión con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, -especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos se prefieren particularmente y también aquellas con NH_4 , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, (mono) o (di)potásicas, magnésicas o cálcicas.

10 Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y se entiende en el contexto de la presente invención que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención -normalmente protonados, por ejemplo en el nitrógeno- como el catión con al menos un anión que se tolera fisiológicamente, -especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Por esto se entiende en particular, en el contexto de la invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales del compuesto activo en particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerados, especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

20 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina bien como compuestos libres o bien como solvatos y se pretende que esas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Se conocen generalmente en la técnica procedimientos de solvatación. Solvatos apropiados son solvatos farmacéuticamente aceptables. Se entiende que el término "solvato" de acuerdo con lapresente invención significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto lleva unida otra molécula mediante enlaces no covalentes (lo más probablemente un disolvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos por ejemplo, metanolato.

25 A menos que se establezca lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que solo difieran en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras salvo por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido ^{15}N , están dentro del ámbito de la presente invención.

30 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Se entiende por forma farmacéuticamente aceptable, entre otros, el tener un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes y no incluyendo ningún material considerado como tóxico a niveles normales de dosificación. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70% y lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, es superior al 95% del compuesto de la fórmula (I) o de sus sales, o solvatos.

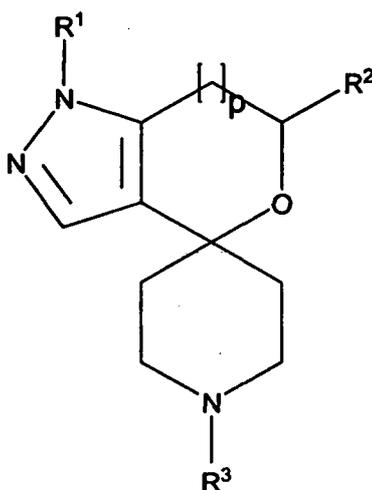
40 En una realización no reivindicada del compuesto de acuerdo con la invención según la fórmula general I R^1 se selecciona de hidrógeno; grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado al menos monosustituido; arilo opcionalmente al menos monosustituido; especialmente R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} lineal o ramificado; o arilo opcionalmente al menos monosustituido; más preferiblemente R^1 se selecciona de CH_3 o fenilo.

En otra realización no reivindicada del compuesto de acuerdo con la invención según la fórmula general I R^2 se selecciona de OR siendo R H o un grupo alifático de C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; especialmente R^2 se selecciona de OR siendo R H o un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, más preferiblemente R^2 se selecciona de OH o OCH_3 .

45 En otra realización no reivindicada del compuesto de acuerdo con la invención según la fórmula general I R^3 se selecciona de H; un grupo alifático de C_{1-18} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido; un alquilarilo opcionalmente al menos monosustituido; un alquilheterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o un alquilocicloalquilo opcionalmente al menos monosustituido.

50 En una realización no reivindicada del compuesto de acuerdo con la la fórmula general I, m y n se seleccionan de 1 o 2 y m+n se seleccionan de 3 o 4.

En una realización altamente preferida del compuesto de acuerdo con la invención los compuestos son compuestos de acuerdo con la fórmula general Ia



la

en la que

p se selecciona de 0 o 1;

5 R¹ se selecciona CH₃ o fenilo;

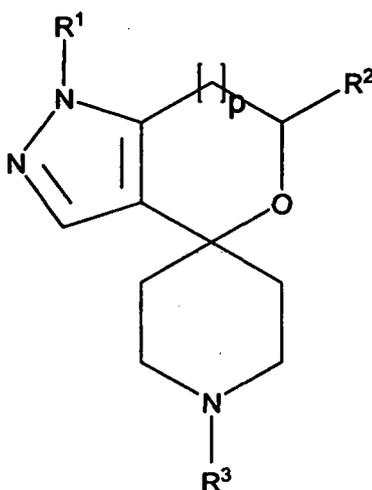
R² se selecciona de H; OH u OCH₃;

R³ se selecciona de hidrógeno; alquilo C₁₋₁₀, lineal o ramificado; alqueno C₃₋₈, lineal o ramificado; alquil(C₁₋₆)arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquil(C₁₋₆)heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o alquil(C₁₋₆)cicloalquilo(C₄₋₈) opcionalmente al menos monosustituido.

10 En referencia a, y repitiendo, la definición dada anteriormente, el término "sustituido" en el contexto de un grupo alquilo se entiende como que significa sustitución de al menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH o OH. "Opcionalmente al menos monosustituido" significa o bien "monosustituido", "polisustituido" o -si la opción no se cumple- "no sustituido", con "polisustituido" (sustituido más de una vez) entendiéndose como que significa que la sustitución se efectúa tanto sobre átomos diferentes como sobre los mismos átomos varias veces con los mismos o
15 diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces sobre el mismo átomo de C, tal como en el caso de CF₃, o en sitios diferentes, tal como en el caso de por ejemplo -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

En referencia a, y repitiendo, la definición dada anteriormente, el término "sustituido" en el contexto de un arilo o heterociclilo se entiende que significa la sustitución del sistema de anillo del arilo o heterociclilo por OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, con R_x y R_y siendo independientemente H o un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo-C₁₋₆ (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo de C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo de C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquilarilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido.
25 "Opcionalmente al menos monosustituido" significa bien "monosustituido", "polisustituido" o bien -si la opción no se cumple- "no sustituido".

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención, los compuestos son compuestos de acuerdo con la fórmula general la



la

en la que

p se selecciona de 0 o 1;

5 R¹ se selecciona CH₃ o fenilo;

R² se selecciona de H; OH u OCH₃;

R³ se selecciona de alquilo C₁₋₁₀, lineal o ramificado; alqueno C₃₋₈, lineal o ramificado; alquil(C₁₋₆)arilo
 opcionalmente al menos monosustituido con halógeno; alquilo C₁₋₆, -O-alquilo de C₁₋₆, OH o CF₃; alquilo C₁₋₆-
 heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido con halógeno; alquilo de C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, OH o CF₃; o
 10 alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₄₋₈ opcionalmente al menos monosustituido con halógeno; alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, OH o
 CF₃.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención los compuestos de acuerdo con la fórmula
 general I se seleccionan de:

- 6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
- 15 • 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
- 1-Butil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
- 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-isopropil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 20 • 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-isobutil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1-pentil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-isopentil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 25 • 6'-metoxi-1-octil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-(ciclohexan-1-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(2-feniletil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];

- 1-(furan-2-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-bencil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 5
- 6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1'-metil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-isopentil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1'-metil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 10
- 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]-6'-ol;
 - 1-bencil-1'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]; o
 - 1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-bencil-6'-hidroxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 15
- 1-bencil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-isopentil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1'-fenil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 20
- 1-isopentil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1'-metil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]; o también
 - 1-(ciclohexan-1-ilmetil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 25
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, a cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos;
- preferiblemente de
- 6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
- 30
- 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
 - 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
 - 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1'-fenil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-isopropil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 35
- 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-isobutil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1-pentil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];

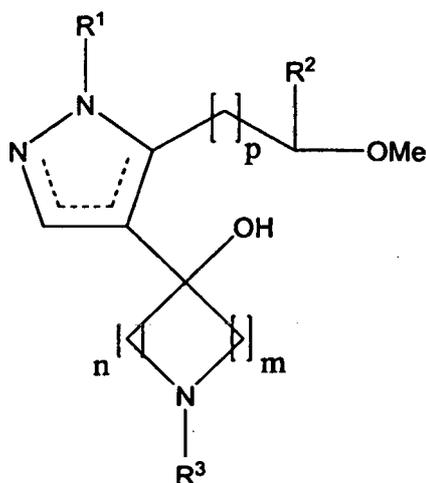
- 1-isopentil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1-octil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-(ciclohexan-1-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 5 • 6'-metoxi-1'-fenil-1-(2-feniletil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-(furan-2-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 10 • 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-bencil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-metil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 15 • 1-isopentil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-metil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]-6'-ol;
- 1-bencil-1'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]; o
- 20 • 1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, a cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

- 25 El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención a través de los que estos son ligandos particularmente selectivos para receptores sigma, lo que implica que el compuesto de la fórmula (I), descrito en la presente invención, puede usarse como modelo para someter a prueba a otros compuestos tales como ligandos sigma, por ejemplo un ligando radiactivo que está sustituido y puede usarse también para modelar las acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.
- 30 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros individuales, enantiómeros o diaestereoisómeros y mezclas de los mismos entran dentro del ámbito de presente invención.

35 En general, se describen los procedimientos a continuación en la parte experimental. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

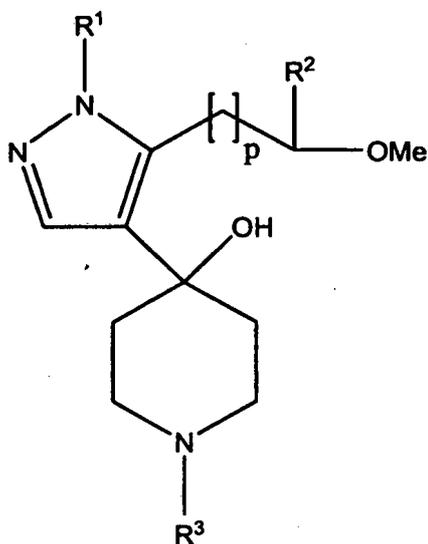
También se describe en la presente memoria un procedimiento de producción de un compuesto de acuerdo con la invención según la fórmula general I, en el que un compuesto de la fórmula III



en la que R^1 , R^2 , R^3 , m , n y p y la línea de puntos son según se definen anteriormente, se hace reaccionar con ácido, preferiblemente ácido p-toluolsulfónico para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula I. Se prefiere si en este procedimiento en el compuesto de acuerdo con la fórmula III

- 5
- R^3 es $C(O)OR^1$ o bencilo; y/o
 - R^2 es OCH_3 ; y/o
 - R^1 es arilo o alquilo de C_{1-6} ; y/o
 - m y n son 2.

10 Un aspecto preferido de la invención es también un procedimiento para la producción de un compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general Ia, en el que un compuesto de la fórmula IIIa



en la que R^1 , R^2 , R^3 y p son según se definen anteriormente, se hace reaccionar con ácido, preferiblemente ácido p-toluolsulfónico, para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia. Se prefiere si en el compuesto de acuerdo con la fórmula general IIIa

- 15
- R^3 es $C(O)OR^1$ o bencilo; y/o
 - R_2 es OCH_3 ; y/o
 - R^1 es arilo o alquilo de C_{1-6} .

Se prefiere además si en el procedimiento anterior como una etapa siguiente un compuesto de acuerdo con la fórmula I o la en la que p es 0 y R^3 es $C(O)OR^1$ se hace reaccionar con una solución de KOH solución en agua para

formar un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o la con R³ siendo H.

Se prefiere además si en el procedimiento anterior como una etapa siguiente un compuesto de acuerdo con la fórmula I o la en la que p es 1 y R³ es bencilo, se hace reaccionar con NH₄⁺ HCOO⁻ con un catalizador de Pd/C para formar un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o la, siendo R³ H.

- 5 Se prefiere además si en el procedimiento anterior como una etapa siguiente, un compuesto de acuerdo con la fórmula I o la en la que R³ es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto R³-X con X siendo un grupo saliente y K₂CO₃ a reflujo para formar un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o la con R³ siendo según se define anteriormente, salvo H.

- 10 Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante procedimientos convencionales tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, pueden separarse estos isómeros mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

- 15 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyendo tal forma en composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos los restos adicionales iónicos y de disolvente también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar formas polimórficas diferentes, se pretende que la invención englobe todas esas formas.

- 20 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención o una sal, un isómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona así composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un excipiente, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

- 25 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

- 30 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, sólida o líquida. Formas de dosificación apropiadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la materia tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glucolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como laurilsulfato sódico.

- 35 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de mezclado, carga o preparación de comprimidos. Pueden utilizarse operaciones repetidas de mezclado para distribuir el principio activo en la totalidad de las composiciones usando cantidades grandes de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos por ejemplo pueden prepararse mediante granulación en seco o en húmedo y pueden opcionalmente revestirse de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un revestimiento entérico.

- 40 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para administración parenteral, tal como las disoluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma de sodificación unitaria apropiada. Se pueden utilizar excipientes adecuados tales como agentes espesantes, agentes reguladores de pH o tensioactivos.

- 45 Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos habituales tales como los descritos o referidos en las Farmacopeas española y de los EE.UU. y textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier procedimiento apropiado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades a tratarse.

- 50 en general, una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que se está tratando y del peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces diarias, con dosis diarias totales normales en el intervalo desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

- 55 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como

una composición separada para la administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por los receptores sigma. Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma. Una realización preferida de esto es este uso en el que la enfermedad es diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto el trastorno esporádico como familiar (hipertrigliceridemia hereditaria), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, afección psicótica, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer.

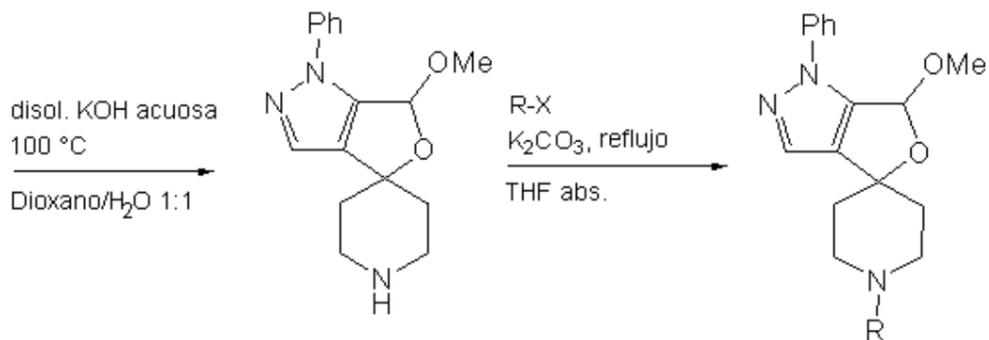
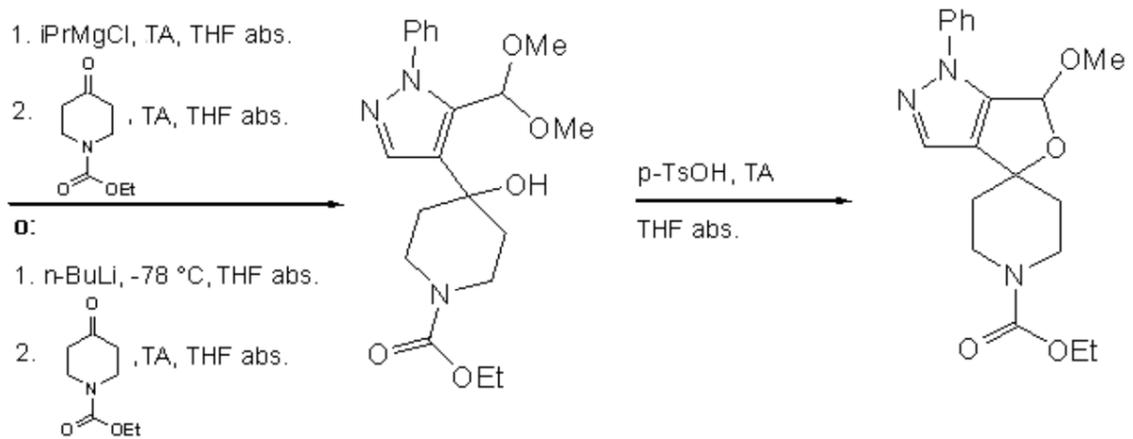
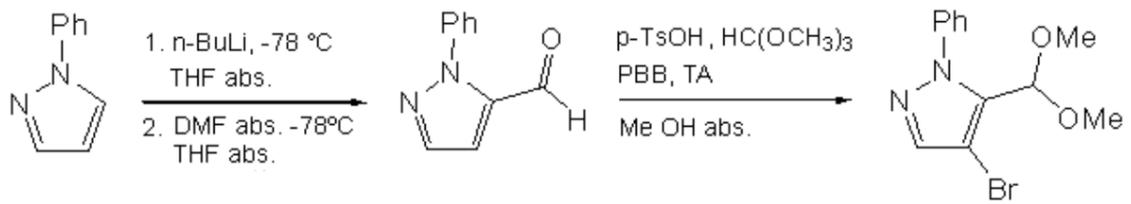
15 Una realización preferida de esto es este uso cuando la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención como una herramienta farmacológica o como un ansiolítico o inmunosupresor.

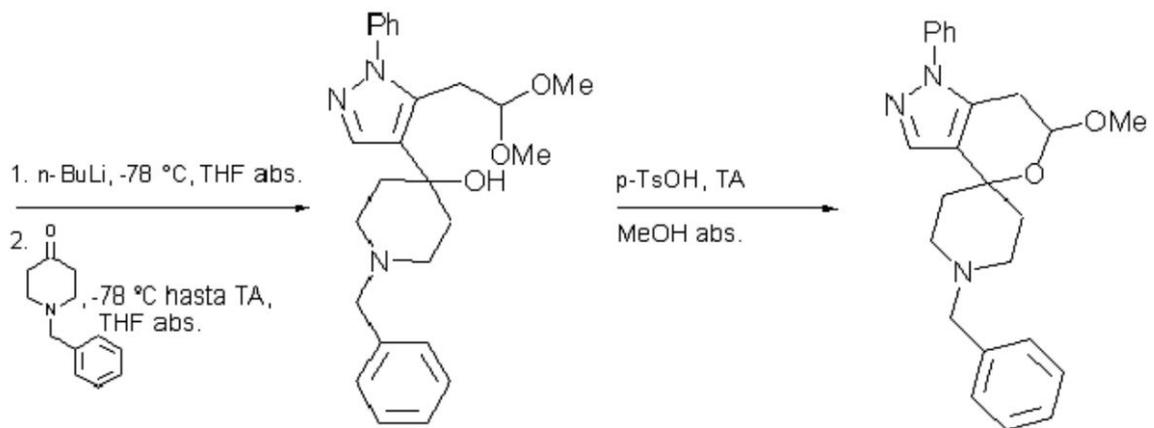
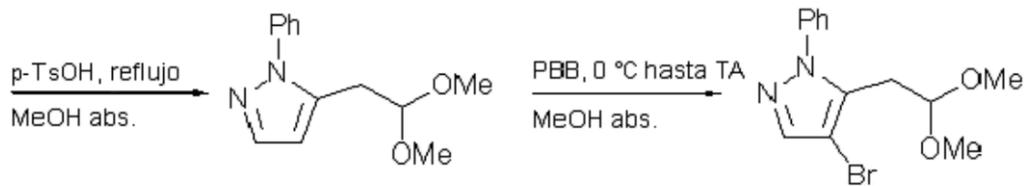
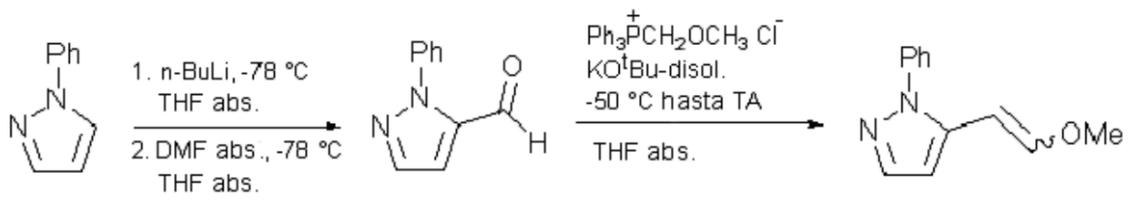
- 20 El término "herramienta farmacológica" se refiere a la propiedad de los compuestos de la invención por la que son ligandos particularmente selectivos para receptores sigma lo que implica que el compuesto de la fórmula (I), descrito en la presente invención, puede usarse para probar otros compuestos como ligandos sigma, por ejemplo sustituyendo un ligando radiactivo y también puede usarse para modelar acciones fisiológicas relacionadas con los receptores sigma.

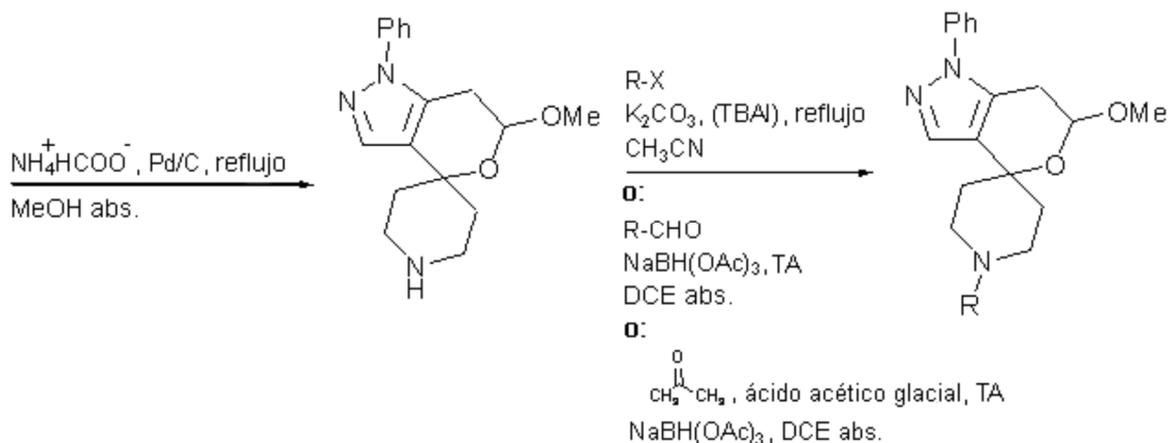
- 25 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse siguiendo uno de los tres esquemas de reacción (A, B, C o D) expuestos a continuación, en los que R equivale a R³:

Esquema de reacción A:

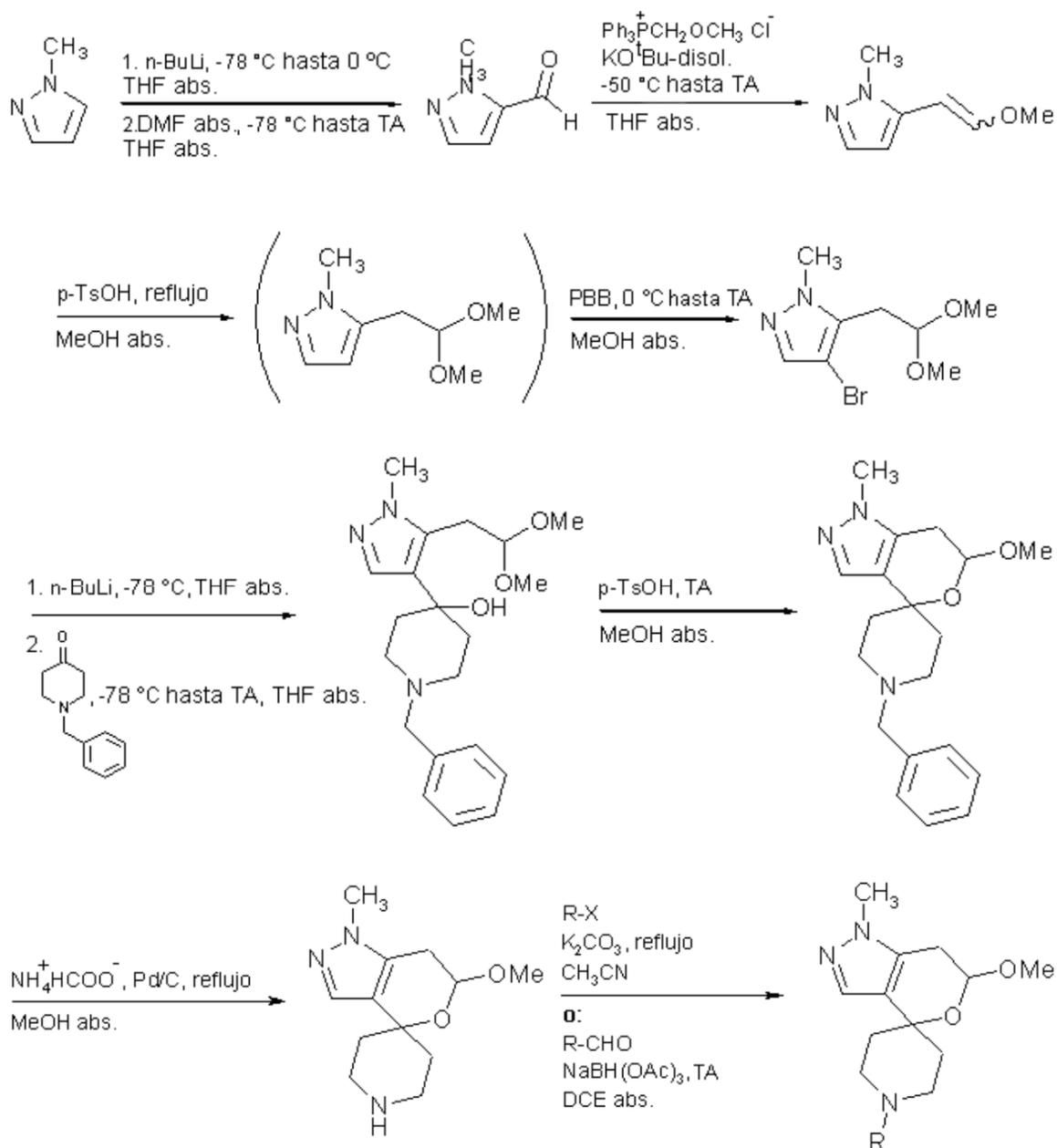


Esquema de reacción B:

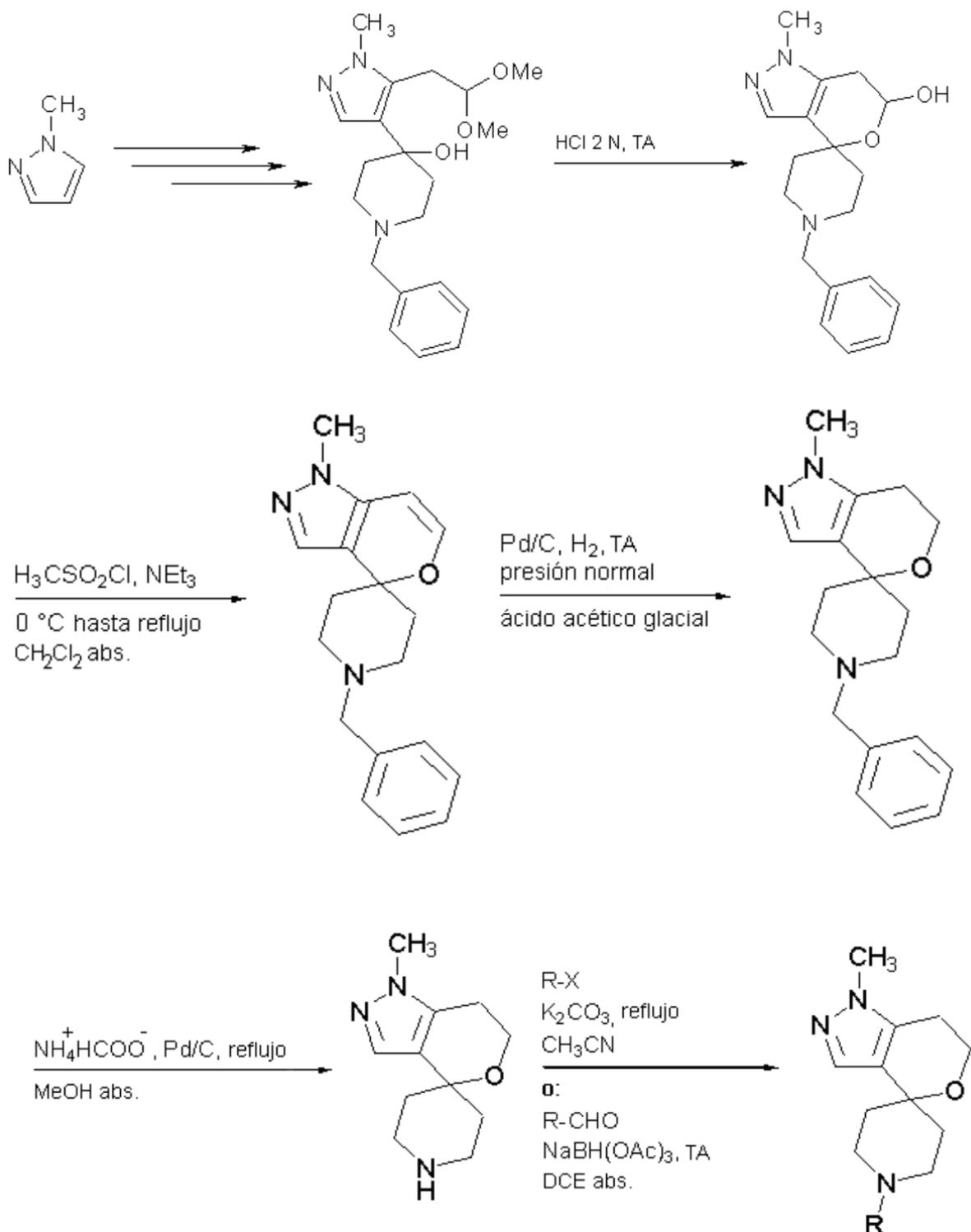




Esquema de reacción C:



Esquema de reacción D:



La presente invenci3n se ilustra a continuaci3n con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se facilitan 3nicamente a modo de ejemplo.

5 **Ejemplos:**

Parte experimental general (procedimientos y equipo de la s3ntesis y an3lisis)

Todos los disolventes usados para la s3ntesis fueron de calidad p.a.

Se realizó la separación de mezclas de sustancias usando cromatografía en capa fina, sobre placas de vidrio estratificadas mediante gel de sílice. Se realizó el análisis de las placas tras el tratamiento con gas de yodo o tras la incubación con el reactivo de Dragendorff con luz UV.

Como una norma se purificaron los productos sintetizados usando cromatografía ultrarrápida.

- 5 Se midieron los puntos de fusión usando capilares. Como algunas veces los productos eran mezclas de diaestereoisómeros, el punto de fusión: tuvo que expresarse como un intervalo.

Se midieron los espectros de IR usando el espectrómetro con transformada de Fourier FT-IR-480 Plus con ATR (empresa Jasco). Todas las sustancias o bien se midieron directamente como sólidos o bien en aceite.

- 10 Se midieron los espectros de RMN usando Mercury-400BB (empresa Varian) a una temperatura de 21 °C. δ , medido en ppm, se basa en la señal TMS medida en comparación con la señal residual (CHCl_3) del disolvente (CDCl_3):

Espectroscopía de RMN de ^1H :

$$\delta (\text{TMS}) = \delta (\text{CHCl}_3) - 7,26$$

Espectroscopía de RMN de ^{13}C :

$$\delta (\text{TMS}) = \delta (\text{CHCl}_3) - 77,0$$

- 15 Se midieron los espectros de masa (EM) usando el GCQ Finnigan MAT (empresa Finnigan) con Xcalibur Versión 1.1. El procedimiento de ionización se muestra entre paréntesis: IE = ionización electrónica (70 eV); IQ = ionización química (isobutano o NH_3 , 170 eV).

Se realizó el análisis elemental con VarioEL (empresa Elementar).

- 20 Antes de usar HPLC se midió la absorción máxima de las sustancias usando los espectros de UV/Vis realizados con un espectrofotómetro 50Bio Cary (empresa Varian).

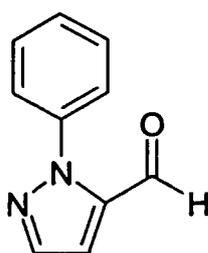
Para la determinación de la pureza y para la separación de los diastereómeros se usó una bomba inteligente para HPLC Hitachi L6200A con un detector de UV (Merck).

La síntesis se realizó en el microondas sintético Discover (empresa CEM).

Algunas reacciones se realizaron usando gas protector.

- 25 Las reacciones a -78°C se realizaron en un baño de acetona en un Dewar.

Ejemplo A: 1-fenilpirazol-5-carbaldehído



Procedimiento experimental:

- 30 En atmósfera de N_2 se añade lentamente una solución de n-butilitio en heptano (2,61 M, 5,3 ml, 13,9 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) de 1-fenil-1H-pirazol (2,0 g, 13,9 mmoles) en THF abs. (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a -78°C . A continuación se añade lentamente una solución de DMF abs. (1,1 ml, 13,9 mmoles) en THF abs. (8 ml) a -78°C . Se agitó esta mezcla durante 1 h a -78°C , antes de calentarse lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h adicionales. Entonces se hidrolizó con agua (10 ml) y a continuación se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (2,48 g) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 6$ cm, $h = 12$ cm, n-hexano:acetato de etilo = 8:2, 30 ml, $R_f = 0,24$).

Aceite amarillo, que cristalizó en el frío hasta un sólido amarillo, punto de fusión: 31°C ,

Rendimiento: 2,15 g (90%)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (172,2)

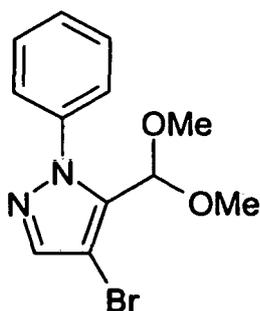
EM (EI): m/z (Int. rel.) = 172 [M^+ , 100], 144 [$M - CO$, 69].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063 (C-H aromát.), 2923 (C-H alifát.), 2854 (C-H), 1683 (C=O), 1596, 1517, 1499 (C=C), 763, 694 (C-H).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, pirazol-4-CH), 7,46 – 7,56 (m, 5H, fenil-CH), 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, pirazol-3-CH), 9,88 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm) = 112,5 (1C, pirazol-4-CH), 125,8 (2C, fenil-CH, orto), 129,4 (1C, fenil-CH, para), 129,6 (2C, fenil-CH, meta), 139,0 (1C, fenil-C, cuaternario), 140,3 (1C, pirazol-5-C), 140,7 (1C, pirazol-3-CH), 180,2 (1C, CHO).

Ejemplo B: dimetilacetal de 4-bromo-1-fenilpirazol-5-carbaldehído



Procedimiento experimental:

Se disolvieron el aldehído (B) (2,30 g, 13,4 mmoles), ortoformiato de trimetilo (4,4 ml, 40,1 mmoles) y monohidrato de ácido p-toluolsulfónico (127,1 mg, 0,67 mmoles) en metanol abs. (260 ml). Tras la adición lenta de perbromuro de bromuro de piridinio (PBB) (4,3 g, 13,4 mmoles) se agitó la solución durante 90 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (25 ml), se diluyó con agua y se extrajo 3 x con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas (K_2CO_3) y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (4,08 g) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 8$ cm, $h = 12$ cm, n-hexano:acetato de etilo = 9:1, 40 ml, $R_f = 0,20$).

Sólido incoloro, punto de fusión: 33°C, rendimiento: 3,67 g (93%)

$C_{12}H_{13}BrN_2O_2$ (297,2)

	C	H	N
Calculado	48,5	4,41	9,43
Encontrado	48,5	4,17	9,32

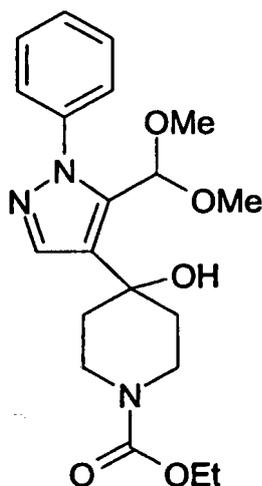
EM (EI): m/z (int. Rel.) = 298 [$^{82}Br-M^+$, 28], 296 [$^{79}Br-M^+$, 25], 267 [$^{82}Br-M - OCH_3$, 93], 265 [$^{79}Br-M - OCH_3$, 100], 235 [$^{82}Br-M - 2x OCH_3$, 49], 233 [$^{79}Br-M - 2x OCH_3$, 47].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3062 (C aromát.), 2933 (C-H alifát.), 2830 (C-H), 1597, 1501 (C=C), 1090, 1065 (C-O), 761, 692 (C-H).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,37 (s, 6H, $ArCH(OCH_3)_2$), 5,36 (s, 1H, $ArCH(OCH_3)_2$), 7,39 – 7,49 (m, 3H, fenil-CH), 7,53 – 7,59 (m, 2H, fenil-CH, orto), 7,63 (s, 1H, pirazol-3CH).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm) = 54,7 (2 C, $ArCH(OCH_3)_2$), 95,9 (1 C, pirazol-4-C), 98,5 (1C, $ArCH(OCH_3)_2$), 125,6 (2C, fenil-CH, orto), 128,7 (1C, fenil-CH, para), 129,1 (2C, fenil-CH, meta), 136,3 (1C, fenil-C, cuaternario), 140,1 (1C, pirazol-5-C), 141,2 (1C, pirazol-3-CH).

Ejemplo C: Etil-4-(5-dimetoximetil-1-fenilpirazol-4-il)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato



Procedimiento experimental:

Procedimiento 1:

5 Se añadió en atmósfera de N₂ a una solución del acetal bromado (B) (1,50 g, 5,05 mmoles) en THF abs. (100 ml), cloruro de isopropilmagnesio en THF (2 M, 2,8 ml, 5,60 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 90 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (1,12 g, 6,56 mmoles) en THF abs. (65 ml). Tras 24 h de agitación a temperatura ambiente se añadió agua hasta que no se desarrolló más precipitado. Se separó por filtración el precipitado y se extrajo la mezcla 3 x con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas sobre K₂CO₃, se filtraron y se redujeron al vacío. Se purificó el producto en bruto (2,35 g) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 8 cm, h = 15 cm, ciclohexano:acetato de etilo = 1:1, 40 ml, R_f = 0,13).

Aceite incoloro, rendimiento 623,4 mg (32%)

Procedimiento 2:

15 En atmósfera de N₂ se añadió lentamente n-butilitio en heptano (2,61 M, 130,0 µl, 0,34 mmoles) a -78 °C a una solución de los acetales bromados B (100 mg, 0,34 mmoles) en THF abs. (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. A continuación se añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (58,21 mg, 0,34 mmoles) en THF abs. (7 ml) a -78 °C. Tras 2 h de agitación a -78 °C se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se mezcló inmediatamente con agua hasta que no se formó más precipitado. Tras la extracción con CH₂Cl₂ se secaron las fases orgánicas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el producto en bruto (0,14 g) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 3 cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo = 3:7, 20 ml, R_f = 0,23).

Aceite incoloro, rendimiento 0,030 g (23%)

C₂₀H₂₇N₃O₅ (389,5)

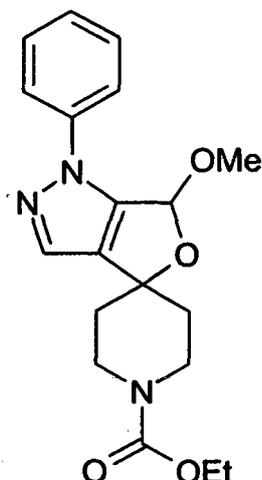
EM (EI): m/z (int. rel.) = 358 [M - OCH₃, 44], 343 [M - CH₃CH₂OH, 55], 326 [M - 2x OCH₃, 100].

25 **IR** (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3448 (O-H), 2980, 2933 (C-H alifát.), 1693 (C=O), 1598, 1545, 1500 (C=C), 1093, 1072 (C-O), 765, 696 (C-H).

30 **RMN de ¹H** (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,77 (d a, J = 12,5 Hz, 2H, N(CH₂CH₂_{ec})₂), 1,88 (td, J = 12,9/4,5 Hz, 2H, N(CH₂CH₂_{ax})₂), 3,10 - 3,21 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂)*, 3,20 (s, 6H, ArCH(OCH₃)₂), 3,74 - 3,87 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 4,02 (c, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5,09 (s, 1H, ArCH(OCH₃)₂), 7,37 (tt, J = 7,2/1,8 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,40 - 7,45 (m, 2H, fenil-CH, meta), 7,48 - 7,52 (m, 2H, fenil-CH, orto), 7,58 (s, 1H, pirazol-3-CH).

* Los dos protones de los anillos de piperidina que lindan con el nitrógeno están solapados por la señal del grupo metoxilo. Ellos se hicieron visibles produciendo un espectro de RMN a 50 °C.

Ejemplo 1: Etil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol]-1-carboxilato

**Procedimiento experimental:**

5 En atmósfera de N_2 se añadió una solución de monohidrato de ácido p-toluolsulfónico 0,1 M (900 μ l, 0,09 mmoles) que se secó previamente sobre Na_2SO_4 a temperatura ambiente a una solución del ejemplo C (704,4 mg, 1,81 mmoles) en THF abs. (36 ml). A continuación se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Tras la adición de solución de NaOH 0,1 M hasta alcanzar pH 10 se extrajo repetidamente con CH_2Cl_2 . A continuación se secaron las fases orgánicas sobre K_2CO_3 , se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (0,700 g) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 5$ cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo = 1:1, 30 ml, $R_f = 0,43$).

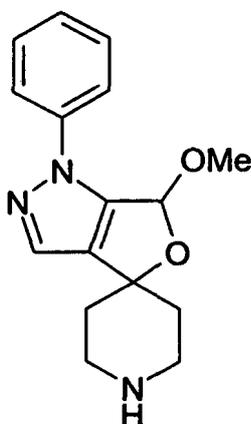
Aceite incoloro, rendimiento 233 mg (36%)

10 $C_{19}H_{23}N_3O_4$ (357,5)

EM (EI): m/z (int. rel.) = 357 [M^+ , 61], 342 [M - CH_3 , 70], 325 [M - $HOCH_3$, 100], 297 [M - OCH_3 - CH_3CH_2 , 41].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2954, 2930 (C-H alifát.), 2829 (C-H), 1692 (C=O), 1600, 1566, 1514 (C=C), 1098, 1083 (C-O), 756, 711 (C-H).

15 **RMN de 1H** (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,66 - 1,90 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3,34 (s, 3H, OCH_3), 3,43 - 3,65 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6,38 (s, 1H, Ar-CH), 7,31 (t, J = 7,1 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,46 - 7,53 (m, 2H, fenil-CH, meta), 7,66 - 7,71 (m, 2H, fenil-CH, orto), 7,79 (s, 1H, pirazol-3-CH).

Ejemplo 2: 6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espino[3,4-c]pirazol**20 Procedimiento experimental:**

Se añadió a una solución del ejemplo 1 (343 mg, 0,96 mmoles) en dioxano/ H_2O 1:1 (96 ml) una solución acuosa de KOH (2 M, 30 ml). Se calentó la solución durante 18 h a 100°C. Tras diluir con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre K_2CO_3 , se filtró y a continuación se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (298 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 4$ cm, h = 15 cm, metanol + 2% NH_3 conc., 30 ml, $R_f = 0,21$) y a

continuación tras eliminar el disolvente hasta sequedad y otra solución en acetato de etilo, se filtró a través de un filtro de membrana. La reducción adicional dio como resultado un sólido ligeramente amarillo.

Sólido ligeramente amarillo, punto de fusión: 81 °C, rendimiento 210 mg (77%)

C₁₆H₁₉N₃O₂ (285,4)

	C	H	N
Calculado	67,4	6,71	14,7
Encontrado	67,1	6,73	14,5

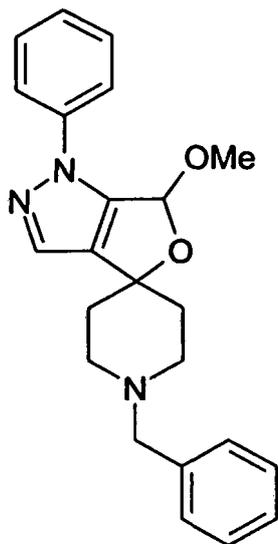
5 **EM** (EI): m/z (int. rel.) = 285 [M⁺, 60], 270 [M - CH₃, 100], 77 [fenilo, 10].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3309 (N-H), 3063 (C-H aromát.), 2942 (C-H alifát.), 2826 (C-H), 1599, 1563, 1512 (C=C), 1080, 1061 (C-O), 755, 710 (C-H).

10 **RMN de ¹H** (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,65 - 1,77 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2,67 - 2,78 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,87 - 2,97 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 3,34 (s, 3H, OCH₃), 6,35 (s, 1H, ArCH), 7,30 (tt, J = 7,4/1,2 Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,45 - 7,52 (m, 2H, fenil-CH, meta), 7,66 - 7,71 (m, 2H, fenil-CH, orto), 7,73 (s, 1H, pirazol-3-CH).

La señal de los protones NH no fue detectable.

Ejemplo 3: 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol]



Procedimiento experimental:

15 Se añadieron bromuro de bencilo (29,9 μ l, 0,25 mmoles) y K₂CO₃ (232,2 mg, 1,68 mmoles) a una solución del ejemplo 2 (60,0 mg, 0,21 mmoles) en THF abs. (7 ml). Se calentó esta mezcla a reflujo durante 24 h. Después se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (99,7 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3 cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo = 1:1, 20 ml, R_f = 0,20).

Resina amarilla, rendimiento 56 mg (71%)

20 C₂₃H₂₅N₃O₂ (375,5)

	C	H	N
Calculado	73,6	6,71	11,2
Encontrado	73,6	6,82	11,1

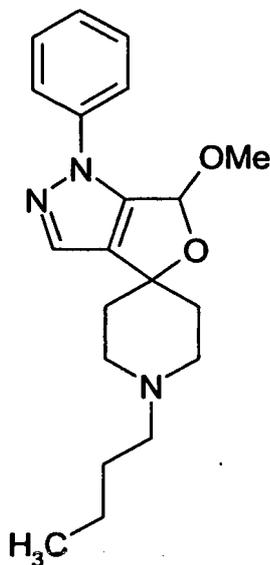
EM (EI): m/z (int. rel.) = 375 [M⁺, 60], 360 [M - CH₃, 100], 344 [M - OCH₃, 17], 284 [M - bencilo, 17], 91 [bencilo, 93].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3061 (C-H aromát.), 2923 (C-H alifát.), 2804 (C-H), 1600, 1565, 1512 (C=C), 1080, 1061 (C-O),

755, 738 (C-H).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 1,86 - 2,12 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,49 - 2,80 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,46 (s, 3H, OCH_3), 3,62 (s, 2H, NCH_2Ph), 6,16 (s, 1H, ArCH), 7,24 - 7,46 (m, 9H, aromát. CH), 7,73 (dd, $J = 8,4/0,8$ Hz, 2H, fenil- CH , orto).

5 **Ejemplo 4: 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol]**



Procedimiento experimental:

10 Se añadieron bromuro de butilo (48,4 μl , 0,45 mmoles) y K_2CO_3 (410,5 mg, 2,97 mmoles) a una solución del ejemplo 3 (106,0 mg, 0,37 mmoles) en THF abs. (12 ml). Se calentó a reflujo esta mezcla durante 49 h. Entonces se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (133,3 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, $h = 18$ cm, acetato de etilo + 10% metanol, 20 ml, $R_f = 0,18$).

Aceite amarillo, rendimiento 74 mg (59%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (341,5)

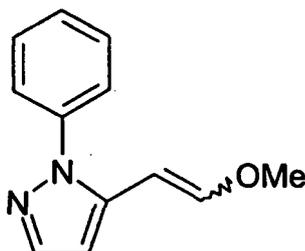
	C	H	N
Calculado	70,4	7,97	12,3
Encontrado	70,3	8,01	12,2

EM (EI): m/z (int. rel.) = 341 [M^+ , 5], 298 [M - propilo, 100].

15 **IR** (puro): (cm^{-1}) = 3064 (C-H aromát.), 2927 (C-H alifát.), 2804 (C-H), 1601, 1564, 1513 (C=C), 1086, 1062 (C-O), 754, 712 (C-H).

20 **RMN de ^1H** (CDCl_3): δ (ppm) = 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,30 - 1,41 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,48 - 1,60 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,90 - 2,12 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,38 - 2,50 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,51 - 2,81 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3,46 (s, 3H, OCH_3), 6,16 (s, 1H, ArCH), 7,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, fenil- CH , para), 7,41 - 7,44 (m, 2H, fenil- CH , meta), 7,46 (s, 1H, pirazol-3- CH), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, fenil- CH , orto).

Ejemplo D: 5-(2-metoxivinil)-1-fenilpirazol

**Procedimiento experimental:**

En atmósfera de N₂ se pesó MeOCH₂P⁺Ph₃Cl⁻ seco (6,22 g, 18,1 mmoles) y se suspendió en THF abs. (60 ml) durante 30 minutos. A continuación se enfrió la suspensión hasta -50 °C y después de esto se añadió lentamente gota a gota solución de KO^tBu en THF (1M, 16,5 ml, 16,5 mmoles). Tras la agitación durante otros 15 minutos, se disolvió el aldehído del ejemplo A (1,42 g, 8,3 mmoles) en THF abs. (40 ml) y se añadió gota a gota a -50 °C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche con agitación. Tras la adición de agua (~ 25 ml) se extrajo 3 veces usando acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre K₂CO₃, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (7,59 g) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 8 cm, h = 12 cm, n-hexano:acetato de etilo = 9:1, 40 ml, R_f = 0,10).

Aceite incoloro, rendimiento 1,53 g (92%)

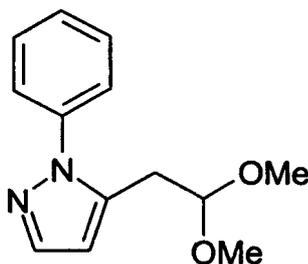
C₁₂H₁₂N₂O (200,3)

EM (EI): m/z (int. rel.) = 200 [M⁺, 93], 169 [M - OCH₃, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3098 (C-H aromát.), 2935 (C-H alifát.), 1644 (C=C alqueno), 1597, 1529 (C=C aromát.), 1093 (C-O), 761, 696 (C-H).

RMN de ¹H (DMSO-D₆): δ (ppm) = 3,56 (s, 3H, OCH₃, isómero trans), 3,77 (s, 3H, OCH₃, isómero cis), 5,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, isómero cis), 5,59 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, isómero trans), 6,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, isómero cis), 6,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pirazol-4-CH, isómero trans), 6,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pirazol-4-CH, isómero cis), 7,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, isómero trans), 7,39 - 7,54 (m, 10H, aromát. H, isómero cis (5H), isómero trans (5H)), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pirazol-3-CH, isómero trans), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H, pirazol-3-CH, isómero cis).

La proporción de los isómeros cis/trans es de 1:3.

Ejemplo E: dimetilacetal de 2-(1-fenilpirazol-5-il)acetaldehído (11)**Procedimiento experimental:**

Se disolvió el ejemplo D (1,0 g, 5,0 mmoles) en metanol abs. (80 ml). A continuación se añadió monohidrato de ácido p-toluolsulfónico monohidratado (475 mg, 2,5 mmoles) y se calentó durante 72 h a reflujo. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO₃ hasta aproximadamente pH 10, se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Tras la eliminación del disolvente al vacío se purificó el producto en bruto (1,15 g) usando cromatografía ultrarrápida. (Ø = 6 cm, h = 15, n-hexano:acetato de etilo = 8:2, 40 ml, R_f = 0,12).

Aceite incoloro, rendimiento 1,04 g (90%)

C₁₃H₁₆N₂O₂ (232,3)

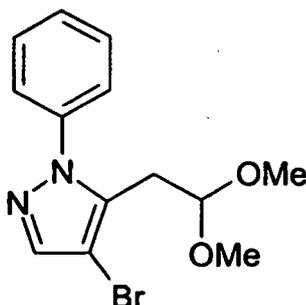
EM (EI): m/z (int. rel.) = 233 [MH⁺, 10], 201 [M - OCH₃, 9], 171 [MH - 2x OCH₃, 58], 169 [M - OCH₃ - HOCH₃, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3064 (C-H_{aromát.}), 2935 (C-H_{alifát.}), 1599, 1535, 1500 (C=C), 1120, 1063 (C-O), 766, 696 (C-H).

RMN de ¹H (DMSO-D₆): δ (ppm) = 2,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂CH(OCH₃)₂), 3,39 (s, 6H, CH₂CH(OCH₃)₂), 4,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H, CH₂CH(OCH₃)₂), 6,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pirazol-4-CH), 7,40 - 7,55 (m, 5H, fenil-CH), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pirazol-3-CH).

- 5 **RMN de ¹³C** (DMSO-D₆): δ (ppm) = 30,5 (1C, CH₂CH(OCH₃)₂), 53,8 (2C, CH₂CH(OCH₃)₂), 103,6 (1C, CH₂CH(OCH₃)₂), 107,3 (1C, pirazol-4-CH), 126,0 (2C, fenil-CH, orto), 128,6 (1C, fenil-CH, para), 129,9 (2C, fenil-CH, meta), 139,1 (1C, fenil-C, cuaternario), 140,2 (1C, pirazol-5-CH), 140,3 (1C, pirazol-3-CH).

Ejemplo F: dimetilacetal de 2-(4-bromo-1-fenilpirazol-5-il)acetaldehído



10 **Procedimiento experimental:**

- Se añadieron a una solución del ejemplo E (9,9 g, 42,8 mmoles) en metanol abs. (500 ml) ortoformiato de trimetilo (7,0 ml, 64,3 mmoles) y (enfriando en hielo a 0 °C) perbromuro de bromuro de piridinio (PBB) -13,7 g, 42,8 mmoles en lotes. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 0 °C, a continuación se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 4 h adicionales. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO₃ hasta alcanzar aproximadamente pH 10 y diluir con agua, se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas (K₂CO₃), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (13,3 g) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 8 cm, h = 18 cm, n-hexano: acetato de etilo = 8:2, 40 ml, R_f = 0,30). Aceite incoloro, rendimiento 12,7 g (95%)

C₁₃H₁₅BrN₂O₂ (311,2)

	C	H	N
Calculado	50,2	4,86	9,00
Encontrado	50,2	4,93	9,02

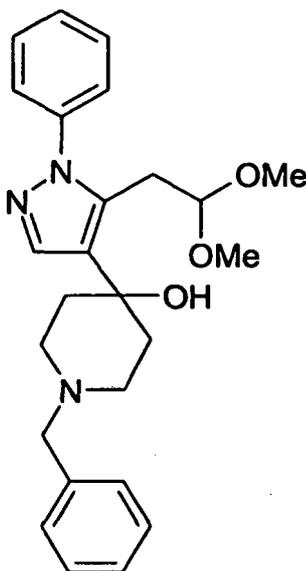
- 20 **EM** (EI): m/z (int. rel.) = 313 [⁸¹Br-MH⁺, 7], 311 [⁷⁹Br-MH⁺, 8], 281 [⁸¹Br-M - OCH₃, 9], 279 [⁷⁹Br-M - OCH₃, 12], 249 [⁸¹Br-MH - 2x -HOCH₃, 40], 247 [⁷⁹Br-M - 2x -HOCH₃, 36], 168 [M - Br - OCH₃ - HOCH₃, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3065 (C-H_{aromát.}), 2933 (C-H_{alifát.}), 1598, 1500 (C=C), 1119, 1072 (C-O), 766, 695 (C-H).

RMN de ¹H (DMSO-D₆): δ (ppm) = 2,95 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂CH(OCH₃)₂), 3,10 (s, 6H, CH₂CH(OCH₃)₂), 4,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H, CH₂CH(OCH₃)₂), 7,45 - 7,58 (m, 5H, fenil-CH), 7,76 (s, 1H, pirazol-3-CH).

- 25 **RMN de ¹³C** (DMSO-D₆): δ (ppm) = 29,6 (1C, CH₂CH(OCH₃)₂), 54,2 (2C, CH₂CH(OCH₃)₂), 95,8 (1C, pirazol-4C), 102,7 (1C, CH₂CH(OCH₃)₂), 126,3 (2C, fenil-CH, orto), 129,3 (1C, fenil-CH, para), 130,0 (2C, fenil-CH, meta), 137,4 (1C, fenil-C, cuaternario), 140,2 (1C, pirazol-5C), 140,5 (1C, pirazol-3-CH).

Ejemplo G: dimetilacetal de 2-[4-(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-fenilpirazol-5-il]acetaldehído

**Procedimiento experimental:**

En atmósfera de N₂ se añadió lentamente n-butilitio en n-hexano (1,53 M, 10,5 ml, 16,1 mmoles) a -78 °C a una solución del ejemplo F bromada (5,0 g, 16,1 mmoles) en THF abs. (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. A continuación se añadió una solución de 1-bencil-piperidin-4-ona (3,3 g, 17,7 mmoles) en THF abs. (10 ml) a -78 °C. Tras la agitación durante 4,5 h a -78 °C se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó durante una hora adicional y a continuación se mezcló con agua hasta que no se formó más precipitado (40 ml). Tras la extracción con CH₂Cl₂ se secaron las fases orgánicas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el producto en bruto (8,3 g) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 8 cm, h = 18 cm, acetato de etilo:n-hexano = 8:2 + 2% N,N-dimetiletilamina, 80 ml, R_f = 0,23).

Aceite amarillo, que cristaliza en un sólido ligeramente amarillo, punto de fusión: 107 °C, rendimiento 4,6 g (67%).

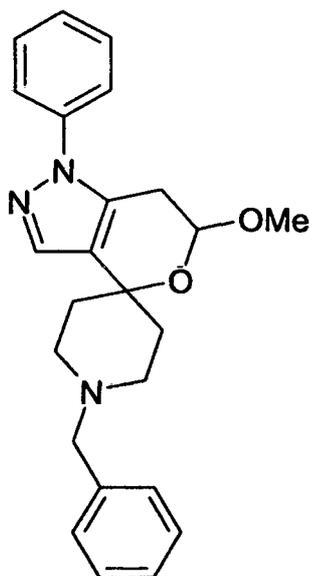
C₂₅H₃₁N₃O₃ (421,6)

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 422 [MH⁺, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3445 (O-H), 3062, 3026 (C-H aromát.), 2938 (C-H alifát.), 1599, 1501 (C=C), 1117, 1071 (C-O), 740, 697 (C-H).

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,77 (d ancho, J = 12,5 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1,92 (td, J = 12,5/3,1 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,42 (t, J = 10,6 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,58 (d a, J = 11,0 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 3,04 (s, 6H, CH₂CH(OCH₃)₂), 3,12 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂CH(OCH₃)₂), 3,49 (s, 2H, NCH₂Ph), 4,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H, CH₂CH(OCH₃)₂), 4,66 (s, 1H, OH), 7,21 – 7,27 (m, 1H, aromát. CH, para), 7,32 (m, 4H, aromát. CH, meta), 7,40 – 7,46 (m, 3H, aromát. CH, para/orto), 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 2H, aromát. CH, orto), 7,50 (s, 1H, pirazol-3-CH).

Ejemplo 5: 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:****Procedimiento 1:**

- 5 Se añadió a una solución del ejemplo G (4,5 g, 10,7 mmoles) en metanol abs. (150 ml) monohidrato de ácido p-toluolsulfónico (4,5 g, 23,5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente. Tras la agitación durante 21 h se añadió una solución de NaOH (0,5 M) hasta alcanzar aproximadamente pH 10, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (4,9 g) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 8 cm, h = 18 cm, acetato de etilo, 80 ml, R_f = 0,27).
- 10 Sólido incoloro, punto de fusión: 151 °C, rendimiento 3,0 g (73%).

C₂₄H₂₇N₃O₂ (389,5)

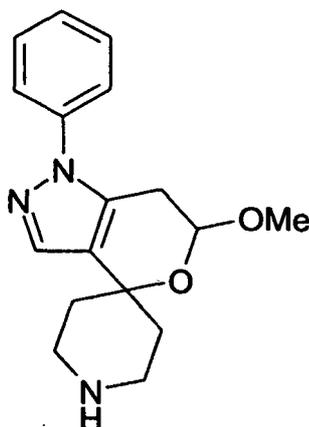
	C	H	N
Calculado	74,0	6,99	10,8
Encontrado	73,7	6,91	10,5

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 390 [MH⁺, 100].IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3028 (C-H aromát.), 2919 (C-H alifát.), 1598, 1504 (C=C), 1114, 1059 (C-O), 739, 696 (C-H).

- 15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,92 (dd, J = 14,1/3,1 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1,98 – 2,05 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂ axial), 2,09 (td, J = 12,5/3,7 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂ axial), 2,45 (t ancho, J = 11,7 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,55 (t ancho, J = 11,7 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,77 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,88 (dd, J = 15,6/7,0 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,96 (dd, J = 15,7/3,9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,53 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (s, 2H, NCH₂Ph), 4,84 (dd, J = 7,0/3,9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,23 – 7,28 (m, 1H, fenil-CH), 7,29 – 7,39 (m, 5H, fenil-CH), 7,40 – 7,47 (m, 4H, fenil-CH), 7,49 (s, 1H, pirazol-3-CH).

- 20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 31,2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39,5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,6 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56,9 (1C, OCH₃), 63,7 (1C, NCH₂Ph), 71,9 (1C, espiro-C), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 96,8 (1C, CH₂CHOCH₃), 122,8 (2C, fenil-CH), 124,4 (1C, fenil-C, cuaternario), 127,3, 128,5, 129,5 (8C, fenil-CH), 133,8 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 6: 6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:****Procedimiento 1:**

5 Se añadieron a una solución del ejemplo 5 (80 mg, 0,21 mmoles) en metanol abs. (5 ml) formiato de amonio seco (64,8 mg, 1,28 mmoles) y Pd/C 10% (16 mg) en una porción. A continuación se agitó durante 10 minutos a reflujo y a continuación se filtró el catalizador a través de un filtro ondulado. Tras el aclarado minucioso con metanol llegó a eliminarse el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (63 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 2$ cm, h = 15 cm, metanol + 2% NH_3 (conc.), 10 ml, $R_f = 0,10$). A continuación se secaron las fracciones al vacío hasta sequedad. Entonces se disolvió el residuo de nuevo en CH_2Cl_2 y se filtró a través de algodón hidrófilo. Una evaporación adicional dio como resultado un aceite amarillo.

10

Aceite amarillo, rendimiento 54 mg (88%)

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (299,4)

	C	H	N
Calculado	68,2	7,07	14,0
Encontrado	67,2	7,15	13,9

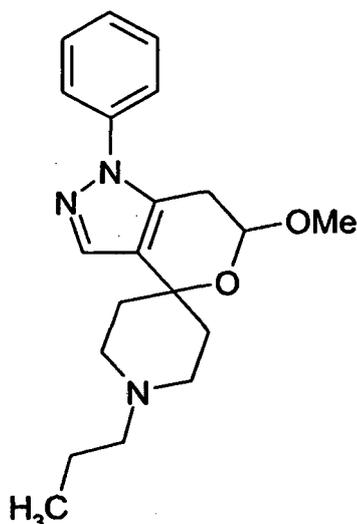
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 300 [MH^+ , 100], 598 [2 x M, 46].

15 **IR** (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3302 (N-H), 3061 (C-H aromát.), 2921 (C-H alifát.), 2835 (C-H), 1598, 1576, 1503 (C=C), 1136 (C-O), 756, 694 (C-H).

20 **RMN de ^1H** (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,55 – 1,68 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1,79 – 1,92 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,75 (t ancho, $J = 11,0$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,80 – 2,95 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2^*$), 2,82 (dd, $J = 15,7/7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2,91 (dd, $J = 15,7/3,9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3,31 (s ancho, 1H, NH), 3,39 (s, 3H, OCH_3), 4,88 (dd, $J = 6,7/3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 7,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, fenil-CH, para), 7,44 – 7,55 (m, 4H, fenil-CH, meta, orto), 7,59 (s, 1H, pirazol-3-CH).

* La señal está solapada por el dd de los dos grupos metileno.

Ejemplo 7: 6'-metoxi-1'-fenil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

Se añadieron a una solución del ejemplo 6 en bruto (100 mg, 0,33 mmoles) en acetonitrilo (7 ml) bromuro de propilo (36,4 μ l, 0,40 mmoles) y K_2CO_3 (369,3 mg, 2,67 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo durante 40 h. A continuación se separó por filtración el K_2CO_3 y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 , se diluyó con agua y se extrajo con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 , se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (118 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, h = 18 cm, acetato de etilo + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, $R_f = 0,22$).

Resina incolora, rendimiento 80,0 mg (70%)

10 $C_{20}H_{27}N_3O_2$ (341,5)

	C	H	N
Calculado	70,4	7,97	12,3
Encontrado	69,9	8,01	12,1

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 342 [MH^+ , 100].

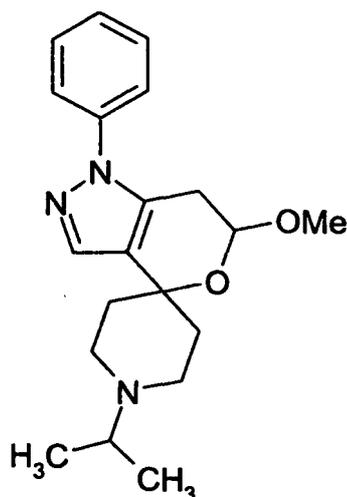
IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2954, 2872 (C-H alifát.), 2808 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1139 (C-O), 758, 694 (C-H).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_3$), 1,58 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 1,95 (dd, J = 13,9/2,5 Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,00 – 2,08 (m, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,14 (td, J = 12,9/3,6 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,40 (t, J = 7,8 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 2,42 (t ancho, J = 11,7 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$)*, 2,52 (t ancho, J = 11,7 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,79 – 2,85 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,90 (dd, J = 15,7/6,3 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2,98 (dd, J = 15,7/3,9 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3,56 (s, 3H, OCH_3), 4,85 (dd, J = 6,7/3,5 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7,29 – 7,34 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,41 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH), 7,50 (s, 1H, pirazol-3-CH).

* La señal está solapada por el triplete del grupo metileno del radical n-propilo.

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12,3 (1C, $NCH_2CH_2CH_3$), 20,5 (1C, $NCH_2CH_2CH_3$), 31,2 (1C, CH_2CHOCH_3), 36,6 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 39,4 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49,5 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49,7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 56,9 (1C, OCH_3), 61,2 (1C, $NCH_2CH_2CH_3$), 71,9 (1C, espiro-C), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 96,9 (1C, CH_2CHOCH_3), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 133,8 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

25 **Ejemplo 8: 1-isopropil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espino[4,3-c]pirazol**



Procedimiento experimental:

Procedimiento 1:

Se añadieron a una solución del ejemplo 6 en bruto (150 mg, 0,50 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) K_2CO_3 (553 mg, 4,0 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (37,0 mg, 0,10 mmoles) y bromuro de isopropilo (56,4 μ l, 0,60 mmoles). Se calentó la mezcla durante 48 h a reflujo. A continuación se separó por filtración el K_2CO_3 y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo de nuevo en acetato de etilo, se diluyó con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 , se filtraron y finalmente se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (218 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 4$ cm, $h = 18$ cm, acetato de etilo:metanol 3:7 + 2% N,N-dimetiletilamina, 30 ml, $R_f = 0,15$).

Resina incolora, rendimiento 53 mg (31%).

Procedimiento 2:

Se añadieron a una solución del ejemplo 6 en bruto (150 mg, 0,50 mmoles) en dicloroetano abs. (5 ml) acetona (44,2 μ l, 0,60 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (148,7 mg, 0,70 mmoles) y ácido acético glacial (28,7 μ l, 0,50 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 61 h a temperatura ambiente. Tras alcalinizar con una solución de NaOH (0,5 N, 2 ml) y diluir con agua se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 , se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (151 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, $h = 18$ cm, acetato de etilo : metanol 1:1, 20 ml, $R_f = 0,48$).

Resina incolora, rendimiento 51 mg (30%).

$C_{20}H_{27}N_3O_2$ (341,5)

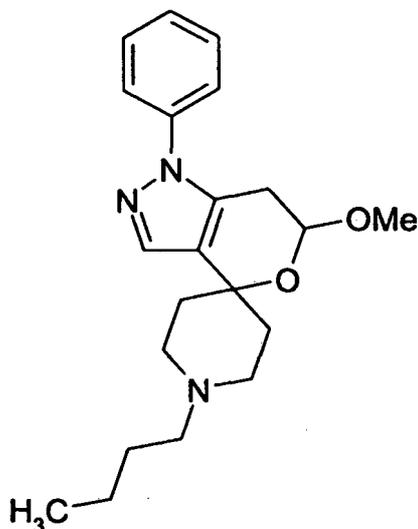
	C	H	N
Calculado	70,4	7,97	12,3
Encontrado	69,8	8,00	11,9

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 342 [MH^+ , 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2960, 2920 (C-H alifát.), 2833 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1139, 1106 (C-O), 759, 695 (C-H).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,13 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1,88 – 2,15 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,60 – 2,86 (m, 5H, $N(CH_2CH_2)_2$ (4H), $NCH(CH_3)_2$ (1H)), 2,90 (dd, $J = 15,7/7,0$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2,98 (dd, $J = 15,7/3,9$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3,56 (s, 3H, OCH_3), 4,86 (dd, $J = 7,0/3,9$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7,30 – 7,36 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,42 – 7,49 (m, 4H, fenil-CH), 7,51 (s, 1H, pirazol-3-CH).

Ejemplo 9: 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

5 Se añadieron a una solución del ejemplo 6 en bruto (95 mg, 0,32 mmoles) en acetonitrilo (11 ml) bromuro de butilo (40,9 μ l, 0,38 mmoles) y K_2CO_3 (350,8 mg, 2,54 mmoles). Se calentó esta mezcla durante 21 h a reflujo. A continuación se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (110 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, h = 15 cm, acetato de etilo + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, $R_f = 0,28$).

Sólido ligeramente amarillo, punto de fusión: 78 °C, rendimiento 90,6 mg (80%)

$C_{21}H_{29}N_3O_2$ (355,5)

	C	H	N
Calculado	71,0	8,22	11,8
Encontrado	70,9	8,11	11,7

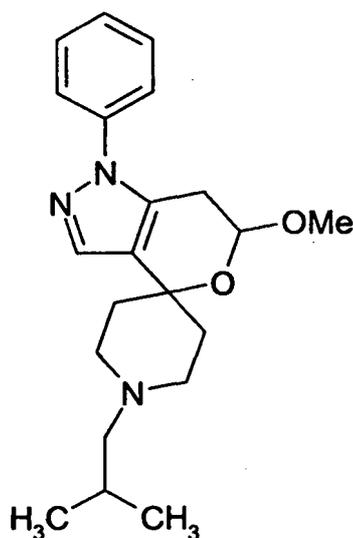
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 356 [MH^+ , 100].

10 **IR** (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2927, 2870 (C-H alifát.), 2807 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1139 (C-O), 758, 694 (C-H).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,31 – 1,41 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,50 – 1,60 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,95 (dd, J = 13,3/2,3 Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,00 – 2,08 (m, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,12 (td, J = 11,8/3,1 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,42 (t, J = 7,8 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,51 (t ancho, J = 11,7 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,78 – 2,88 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,90 (dd, J = 15,7/6,7 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2,98 (dd, J = 15,7/3,1 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3,56 (s, 3H, OCH_3), 4,86 (dd, J = 7,0/ 3,5 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7,29 – 7,36 (m, 1H, fenil-CH), 7,41 – 7,51 (m, 5H, fenil-CH, pirazol-3-CH).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14,3 (1C, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 21,1 (1C, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 29,8 (1C, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 31,2 (1C, CH_2CHOCH_3), 36,7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 39,5 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49,6 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49,7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 56,9 (1C, OCH_3), 59,0 (1C, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 71,9 (1C, espiro-C), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 96,6 (1C, CH_2CHOCH_3), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 133,7 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 10: 1-isobutil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 6 en bruto (80 mg, 0,27 mmoles) en dicloroetano abs. (1,5 ml) isobutilaldehído destilado recientemente consecutivamente (24,4 μ l, 0,27 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (84,9 mg, 0,40 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO_3 (8 ml) y agua (~ 4 ml), se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 y se filtraron. Tras la evaporación del disolvente al vacío, el producto en bruto (102 mg) se purificó usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, h = 20 cm, n-hexano: acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, $R_f = 0,47$).

10 Sólido incoloro, punto de fusión: 143 °C, rendimiento 78 mg (82%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (355,5)

	C	H	N
Calculado	71,0	8,22	11,8
Encontrado	70,7	8,18	11,7

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 356 [MH^+ , 100].

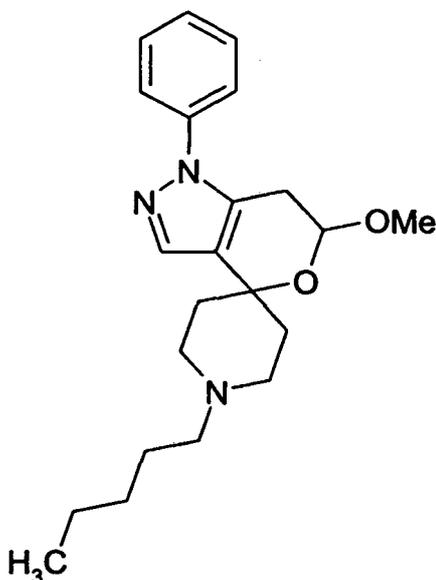
IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2961, 2863 (C-H alifát.), 2809 (C-H), 1600, 1504 (C=C), 1129 (C-O), 756, 696 (C-H).

15 **RMN de ^1H** (CDCl_3): δ (ppm) = 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,78 – 1,90 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,93 (dd ancho, J = 13,7/2,3 Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1,98 – 2,17 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,05 – 2,14 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)*, 2,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,38 (t ancho, J = 11,3 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,46 (t ancho, J = 11,3 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,69 – 2,79 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,91 (dd, J = 15,7/7,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2,98 (dd, J = 15,7/3,1 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3,56 (s, 3H, OCH_3), 4,85 (dd, J = 7,0/3,5 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 7,30 – 7,37 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,41 – 7,50 (m, 4H, fenil-CH), 7,52 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 * La señal está solapada parcialmente por el doblete del grupo i-butilo.

25 **RMN de ^{13}C** (CDCl_3): δ (ppm) = 21,3 (2C, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25,9 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 31,2 (1C, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 36,7 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 39,6 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 49,8 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 50,1 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 56,9 (1C, OCH_3), 67,5 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 72,1 (1C, Espiro-C), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 96,8 (1C, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 133,8 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 11: 6'-metoxi-1-pentil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

- Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 6 en bruto (100 mg, 0,33 mmoles) en dicloroetano abs. (2 ml) valeraldehído destilado recientemente (35,6 μ l, 0,33 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (106,2 mg, 0,50 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (~4 ml), se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Tras la evaporación del disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto (134 mg) mediante cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3 cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,34).
- 5
- 10 Sólido incoloro, punto de fusión: 87°C, rendimiento 101 mg (80%)

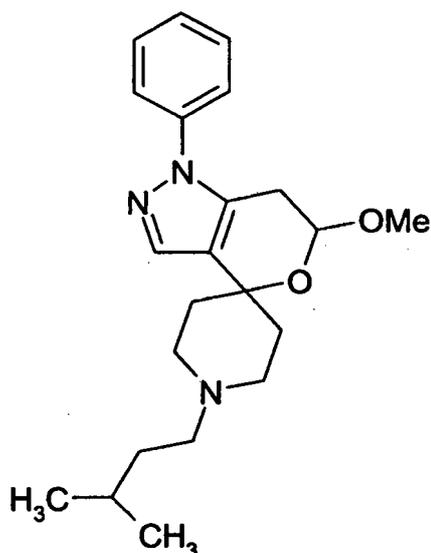
C₂₂H₃₁N₃O₂ (369,6)

	C	H	N
Calculado	71,5	8,46	11,4
Encontrado	71,3	8,51	11,2

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 370 [MH⁺, 100].IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2858 (C-H alifát.), 2807 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1139, 1104 (C-O), 758, 695 (C-H).

- 15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H, NCH₂(CH₂)₃CH₃), 1,20 – 1,32 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,44 – 1,55 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,90 (dd ancho, J = 14,1/2,3 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1,95 – 2,00 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,08 (t ancho, J = 11,4 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,30 – 2,40 (m, 3H, NCH₂(CH₂)₃CH₃, N(CH₂CH₂)₂), 2,43 (t ancho, J = 11,0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,72 – 2,81 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,83 (dd, J = 15,7/6,3 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,91 (dd, J = 15,7/3,9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 4,79 (dd, J = 6,7/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,22 – 7,28 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,35 – 7,42 (m, 4H, fenil-CH), 7,44 (s, 1H, pirazol-3-CH).
- 20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 14,3 (1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22,9 (1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 27,1 (1C, NCH₂CH₂-CH₂CH₂CH₃), 30,1 (1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 31,2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39,4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,6 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56,9 (1C, OCH₃), 59,3 (1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 71,9 (1C, Espiro-C), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 96,9 (CH₂CHOCH₃), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 133,7 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).
- 25

Ejemplo 12: 1-isopentil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

- Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 6 en bruto (56 mg, 0,19 mmoles) en dicloroetano abs. (2 ml) isovaleraldehído destilado recientemente (20,1 μ l, 0,19 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (59,5 mg, 0,28 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (8 ml) y agua (~ 5 ml), se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Tras la eliminación del disolvente al vacío se purificó el producto en bruto (61 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 2 cm, h = 18 cm, acetato de etilo + 2% N,N-dimetiletilamina, 10 ml, R_f = 0,39).
- Resina incolora, rendimiento 48 mg (70%)
- C₂₂H₃₁N₃O₂ (369,6)

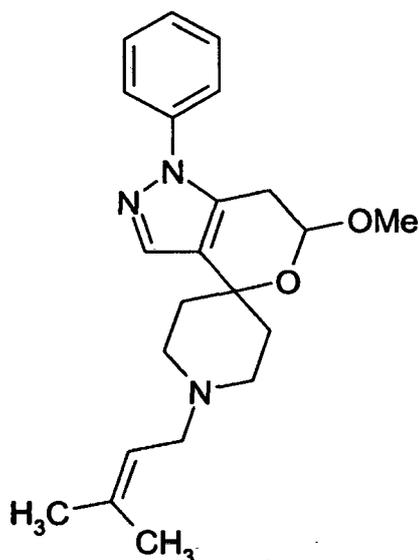
	C	H	N
Calculado	71,5	8,46	11,4
Encontrado	71,2	8,65	11,2

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 370 [MH⁺, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3061 (C-H aromát.), 2951, 2922, 2867 (C-H alifát.), 2808 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1141 (C-O), 757, 694 (C-H).

- RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H, NCH₂CH₂CH-(CH₃)₂), 1,41 – 1,50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH-(CH₃)₂), 1,57 – 1,66 (m, 1H, NCH₂CH₂CH-(CH₃)₂), 1,96 (dd ancho, J = 13,7/2,1 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,02 – 2,08 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,09 – 2,17 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,37 – 2,55 (m, 4H, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (2H), N(CH₂CH₂)₂), 2,79 – 2,83 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,91 (dd, J = 15,7/7,0 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,99 (dd, J = 15,7/3,9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 4,86 (dd, J = 6,7/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,30 – 7,35 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,41 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH), 7,50 (s, 1H, pirazol-3-CH).
- RMN de ¹³C (CDCl₃): δ (ppm) = 23,0 (2C, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 27,1 (2C, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 31,2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36,3 (1C, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 36,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39,5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,8 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56,9 (1C, OCH₃), 57,5 (1C, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 71,9 (1C, espiro-C), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 96,9 (1C, CH₂CHOCH₃), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 133,7 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 13: 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-en-1-yl)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

5 Se añadieron a una solución del ejemplo 6 en bruto (100 mg, 0,33 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) 1-bromo-3-metil-but-2-eno (47,0 μ l, 0,40 mmoles) y K₂CO₃ (369,3 mg, 2,67 mmoles). Se calentó esta mezcla durante 23 h a reflujo. A continuación se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (142 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3 cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 3:7 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,16).

Aceite incoloro, rendimiento 89 mg (72 %)

C₂₂H₂₉N₃O₂ (367,5)

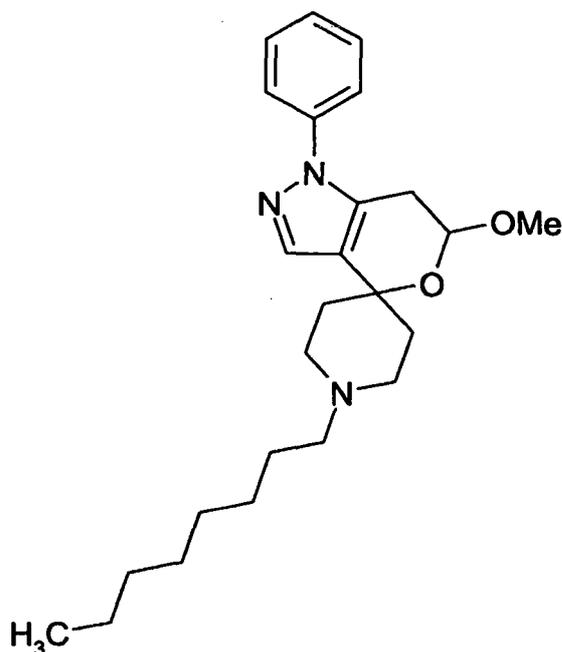
	C	H	N
Calculado	71,9	7,95	11,4
Encontrado	71,6	7,97	11,2

10 **EM** (ESI): m/z (int. rel.) = 368 [MH⁺, 100], 734 [2 x M⁺, 12].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3025 (C-H aromát.), 2917 (C-H alifát.), 1599, 1505 (C=C), 1059, 1045 (C-O).

15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,75 (s, 3H, (H₃C)₂C=CHCH₂N), 1,82 (s, 3H, (H₃C)₂C=CHCH₂N), 1,92 – 2,07 m, 2H, N(CH₂CH₂)₂, 2,09 – 2,24 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,48 (td, J = 11,8/2,8 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,56 (td, J = 11,8/2,8 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,86 – 2,96 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,97 (dd, J = 15,7/6,7 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,05 (dd, J = 15,7/3,8 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H, (H₃C)₂C=CHCH₂N), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 4,92 (dd, J = 6,7/3,8 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 5,39 (t ancho, J = 7,2 Hz, 1H, (H₃C)₂C=CHCH₂N), 7,36 – 7,43 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,50 – 7,54 (m, 4H, fenil-CH), 7,56 (s, 1H, pirazol-3-CH).

Ejemplo 14: 6'-Metoxi-1-octil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-piranof[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

Se añadieron a una solución del ejemplo 6 en bruto (80 mg, 0,27 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) 1-bromooctano (55,6 μ l, 0,32 mmoles) y K₂CO₃ (295 mg, 2,14 mmoles). Se calentó esta mezcla durante 19 h a reflujo. A continuación se separó por filtración K₂CO₃ y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (105 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3 cm, h = 20 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,21).

Sólido incoloro, punto de fusión: 86 °C, rendimiento 74 mg (67%)

C₂₅H₃₇N₃O₂ (411,7)

	C	H	N
Calculado	73,0	9,06	10,2
Encontrado	72,7	9,07	10,1

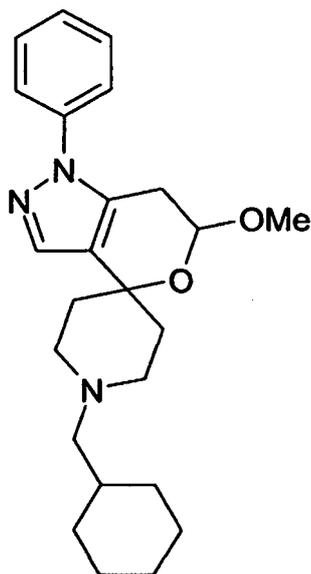
10 **EM** (ESI): m/z (int. rel.) = 412 [MH⁺, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3001 (C-H aromát.), 2951, 2919 (C-H alifát.), 2851, 2806 (C-H), 1596, 1504 (C=C), 1126, 1060 (C-O).

15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H, NCH₂(CH₂)₆CH₃), 1,22 – 1,38 (m, 10H, NCH₂CH₂(CH₂)₅CH₃), 1,50 – 1,60 (m, 2H, NCH₂CH₂(CH₂)₅CH₃), 1,95 (dd, J = 12,5/1,6 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,00 – 2,09 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,13 (td, J = 12,9/3,9 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂ axial), 2,39 – 2,48 (m, 3H, NCH₂(CH₂)₆CH₃ (2H), NCH₂CH₂)₂ (1H)), 2,51 (t ancho, J = 10,6 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,80 – 2,90 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,92 (dd, J = 15,7/7,0 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,98 (dd, J = 15,7/3,1 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 4,87 (dd, J = 6,7/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,33 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,43 – 7,51 (m, 4H, fenil-CH), 7,51 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 14,3 (1C, NCH₂(CH₂)₆CH₃), 22,9 (1C, NCH₂(CH₂)₅CH₂CH₃), 27,4 (1C, NCH₂CH₂(CH₂)₅CH₃), 28,0 (1C, NCH₂(CH₂)₄CH₂CH₂CH₃), 29,5 (N(CH₂)₃CH₂CH₂CH₂-CH₃), 29,8 (1C, NCH₂(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 31,2 (1C, CH₂CHOCH₃), 32,1 (1C, NCH₂CH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 36,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39,5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,6 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56,9 (1C, OCH₃), 59,4 (1C, NCH₂(CH₂)₆CH₃), 71,9 (1C, espiro-C), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 96,9 (1C, CH₂CHOCH₃), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 133,7 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

25 **Ejemplo 15:** 1-(ciclohexan-1-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

5 Se añadieron (bromo-metil)ciclohexano (48,5 μ l, 0,35 mmoles) y K_2CO_3 (295 mg, 2,14 mmoles) a una solución del ejemplo 6 en bruto (80 mg, 0,27 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). Se calentó esta mezcla durante 26 h a reflujo. A continuación se separó por filtración K_2CO_3 y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (103 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 2,5$ cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo 7:3 + 1 % N,N-dimetiletilamina, 10 ml, $R_f = 0,18$).

Sólido incoloro, punto de fusión: 151 °C, rendimiento 82 mg (77%)

$C_{24}H_{33}N_3O_2$ (395,6)

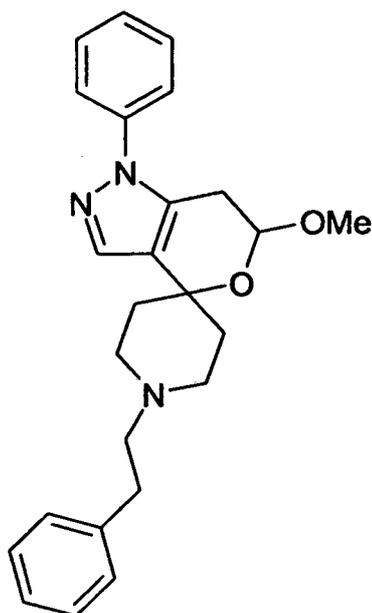
	C	H	N
Calculado	72,9	8,41	10,6
Encontrado	72,7	8,39	10,4

10 **EM** (ESI): m/z (int. rel.) = 396 [MH^+ , 100], 813 [$2 \times M + Na^+$, 7].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2918 (C-H alifát.), 2848 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1114, 1059 (C-O).

15 **RMN de 1H** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,84 – 0,97 (m, 2H, $NCH_2C_6H_{11}$), 1,18 – 1,29 (m, 4H, $NCH_2C_6H_{11}$), 1,47 – 1,59 (m, 1H, $NCH_2C_6H_{11}$), 1,62 – 1,87 (m, 4H, $NCH_2C_6H_{11}$), 1,90 – 1,98 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,12 – 2,15 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,21 (d, J = 7,0 Hz, 2H, $NCH_2C_6H_{11}$), 2,37 (td, J = 11,4/2,4 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,45 (td, J = 11,7/2,4 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,70 – 2,79 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,90 (dd, J = 15,7/7,0 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2,97 (dd, J = 15,7/3,5 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3,56 (s, 3H, OCH_3), 4,84 (dd, J = 6,7/3,5 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7,30 – 7,35 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,41 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH), 7,51 (s, 1H, pirazol-3-CH).

Ejemplo 16: 6'-metoxi-1'-fenil-1-(2-feniletíl)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

- Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 6 en bruto (80 mg, 0,27 mmoles) en dicloroetano abs. (1,5 ml), fenilacetaldehído destilado recientemente (31,2 μ l, 0,27 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (84,9 mg, 0,40 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (6 ml) y agua (~ 5 ml), se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Tras la eliminación del disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto (125 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3 cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,39).
- 5
- 10 Resina ligeramente amarilla, rendimiento 91 mg (84 %).

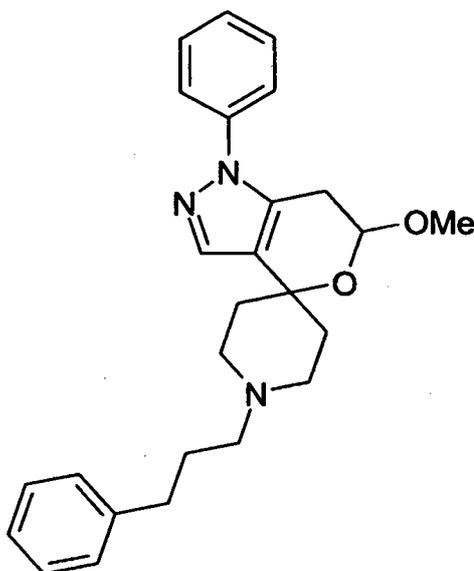
C₂₅H₂₉N₃O₂ (403,6)

	C	H	N
Calculado	74,4	7,24	10,4
Encontrado	73,9	7,24	10,1

EM (ESI): m/z (int. rel.) = 404 [MH⁺, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060, 3026 (C-H aromát.), 2919 (C-H alifát.), 2809 (C-H), 1599, 1504 (C=C), 1137, 1113 (C-O), 758, 696 (C-H).

- 15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,95 – 2,11 (m, 3H, N(CH₂CH₂)₂), 2,17 (t ancho, J = 11,0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,54 (t ancho, J = 11,0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,63 (t ancho, J = 11,0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,68 – 2,76 (m, 2H, NCH₂CH₂Ph), 2,83 – 3,02 (m, 6H, N(CH₂CH₂)₂ (2H), NCH₂CH₂Ph (2H), CH₂CHOCH₃) (2H)), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 4,87 (dd, J = 6,7/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,19 – 7,37 (m, 5H, fenil-CH), 7,41 – 7,50 (m, 5H, fenil-CH), 7,51 (s, 1H, pirazol-3-CH).
- 20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 31,3 (1C, CH₂CHOCH₃), 34,1 (1C, NCH₂CH₂Ph), 37,1 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39,8 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,6 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,8 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 57,0 (1C, OCH₃), 61,1 (1C, NCH₂CH₂Ph), 71,8 (1C, espiro-C), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 97,0 (1C, CH₂CHOCH₃), 122,9 (2C, fenil-CH), 126,4 (1C, fenil-C, cuaternario), 127,4, 128,7, 129,0, 129,5 (8C, fenil-CH), 133,8 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).
- 25 **Ejemplo 17: 6'-metoxi-1'-fenil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]**

**Procedimiento experimental:**

5 Se añadieron a una solución del ejemplo 6 en bruto (120 mg, 0,40 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) 1-bromo-3-fenilpropano (72,8 μ l, 0,48 mmoles) y K_2CO_3 (443,1 mg, 3,21 mmoles). Se calentó esta mezcla durante 19 h a reflujo. A continuación se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (158 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3 cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,14).

Resina incolora, rendimiento 121 mg (72%)

$C_{26}H_{31}N_3O_2$ (417,6)

	C	H	N
Calculado	74,8	7,48	10,1
Encontrado	74,3	7,50	9,82

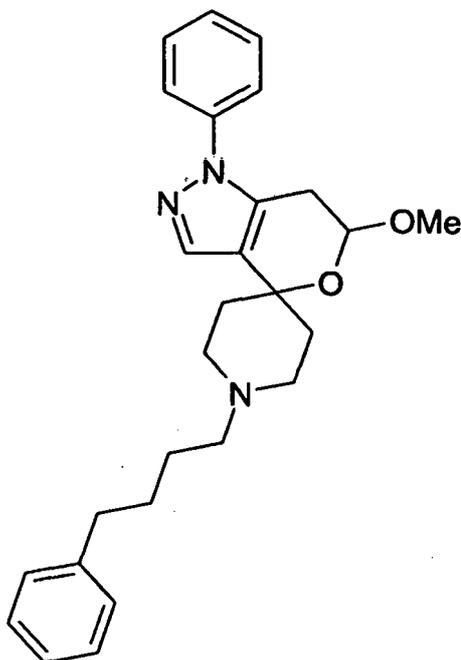
10 **EM** (ESI): m/z (int. rel.) = 418 [MH^+ , 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3060, 3025 (C-H aromát.), 2941 (C-H alifát.), 2808 (C-H), 1599, 1504 (C=C), 1137, 1115 (C-O), 758, 695 (C-H).

15 **RMN de 1H** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,85 – 2,16 (m, 6H, $N(CH_2CH_2)_2$ (4H), $NCH_2CH_2CH_2Ph$ (2H)), 2,38 – 2,58 (m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2Ph$ (2H), $N(CH_2CH_2)_2$ (2H)), 2,68 (t, J = 7,8 Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ph$), 2,77 – 2,87 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,90 (dd, J = 15,7/7,0 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2,97 (dd, J = 15,3/3,5 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3,55 (s, 3H, OCH_3), 4,85 (dd, J = 7,0/3,1 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7,17 – 7,36 (m, 6H, fenil-CH), 7,41 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH), 7,50 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 29,0 (1C, $NCH_2CH_2CH_2Ph$), 31,2 (1C, CH_2CHOCH_3), 34,1 (1C, $NCH_2CH_2CH_2Ph$), 36,7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 39,5 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49,5 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49,7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 56,9 (1C, OCH_3), 58,6 (1C, $NCH_2CH_2CH_2Ph$), 71,8 (1C, Espiro-C), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 96,9 (1C, CH_2CHOCH_3), 122,8 (2C, fenil-CH), 124,2 (1C, fenil-C, cuaternario), 126,0, 127,3, 128,56, 128,63, 129,5 (8C, fenil-CH), 133,7 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,8 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo 18: 6'-metoxi-1'-fenil-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 6 en bruto (120 mg, 0,40 mmoles) en acetonitrilo (8 ml), K₂CO₃ (443 mg, 3,21 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (29,6 mg, 0,08 mmoles) y 1-cloro-4-fenilbutano (79,1 μl, 0,48 mmoles). Se calentó la mezcla durante 26 h a reflujo. A continuación se separó por filtración el K₂CO₃ y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se diluyó con agua y se extrajo varias veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃, se filtraron y después de esto se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (157 mg) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 3 cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,17).

10 Resina incolora, rendimiento 83 mg (48%).

C₂₇H₃₃N₃O₂ (431,6)

	C	H	N
Calculado	75,1	7,71	9,74
Encontrado	74,7	7,87	9,64

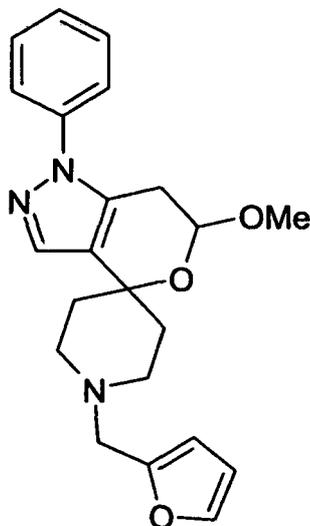
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 432 [MH⁺, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3060, 3025 (C-H aromát.), 2930, 2857 (C-H alifát.), 2807 (C-H), 1599, 1504 (C=C), 1137, 1115 (C-O), 758, 696 (C-H).

15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,56 – 1,72 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 1,91 – 2,17 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2,38 – 2,55 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂ (2H), NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph (2H)), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 2,77 – 2,86 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,90 (dd, J = 15,6/6,8 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,98 (dd, J = 15,4/3,4 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 4,85 (dd, J = 6,8/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,15 – 7,21 (m, 3H, fenil-CH), 7,23 – 7,35 (m, 3H, fenil-CH), 7,42 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH), 7,49 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 27,2, 29,7 (je 1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 31,2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36,1 (1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 36,6 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39,4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56,9 (1C, OCH₃), 59,0 (1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 71,8 (1C, Espiro-C), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 96,9 (1C, CH₂CHOCH₃), 122,8 (2C, fenil-CH), 124,3 (1C, fenil-C, cuaternario), 125,9, 127,3, 128,5, 128,6, 129,5 (8C, fenil-CH), 133,7 (1C, fenil-C, cuaternario), 135,8 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

25 **Ejemplo 19: 1-(furan-2-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]**

**Procedimiento experimental:**

- Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 6 en bruto (100 mg, 0,33 mmoles) en dicloroetano abs. (2 ml) furan-2-carbaldehído destilado recientemente (27,7 μ l, 0,33 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (106,2 mg, 0,50 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 7 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO_3 (6 ml) y agua (~ 8 ml), se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 y se filtraron. Tras la eliminación del disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto (112 mg) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 3$ cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, $R_f = 0,33$).
- 5
- 10 Resina incolora, rendimiento 99 mg (78 %).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (379,5)

	C	H	N
Calculado	69,6	6,64	11,1
Encontrado	69,1	6,66	10,6

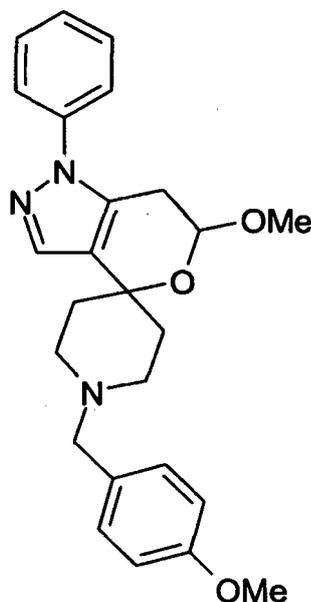
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 380 [MH^+ , 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3111 (C-H aromát.), 2919 (C-H alifát.), 2812 (C-H), 1598, 1504 (C=C), 1139, 1111 (C-O), 758, 695 (C-H).

- 15 **RMN de ^1H** (CDCl_3): δ (ppm) = 1,91 – 2,17 (m, 3H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,14 (td, J = 12,9/4,4 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,50 (td, J = 11,5/2,9 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,59 (td, J = 11,7/2,4 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,77 – 2,86 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2,88 (dd, J = 15,7/7,0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2,97 (dd, J = 15,7/3,1 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3,53 (s, 3H, OCH_3), 3,61 (d, J = 14,1 Hz, 1H, NCH_2 furilo), 3,65 (d, J = 14,1 Hz, 1H, NCH_2 furil), 4,84 (dd, J = 6,9/3,3 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 6,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H, furan-3-CH), 6,32 – 6,36 (m, 1H, furan-4-CH), 7,30 – 7,36 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,39 – 7,50 (m, 6H, fenil-CH (4), pirazol-3-CH (1H), Furan-5-CH (1H)).
- 20

- RMN de ^{13}C** (CDCl_3): δ (ppm) = 31,2 (1C, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 36,5 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 39,3 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 49,2 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 49,3 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 55,4 (1C, NCH_2 furil), 56,9 (1C, OCH_3), 71,6 (1C, Espiro-C), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 96,8 (1C, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 109,1 (1C, furan-3'-CH), 110,3 (1C, furan-4'-CH), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 124,3 (1C, fenil-C, cuaternario), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 133,8 (1C, Furan-2'-C), 135,8 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C), 142,5 (1C, Furan-5'-CH).
- 25

Ejemplo 20: 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 6 en bruto (80 mg, 0,27 mmoles) en dicloroetano abs. (1,5 ml) p-metoxi-benzaldehído destilado recientemente (32,4 μ l, 0,27 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (84,9 mg, 0,40 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 17 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (8 ml) y agua (~ 5 ml), se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Tras la eliminación del disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto (126 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3 cm, h = 20 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,13).

10 Resina incolora, rendimiento 79 mg (70 %).

C₂₅H₂₉N₃O₃ (419,6)

	C	H	N
Calculado	71,6	6,97	10,0
Encontrado	71,5	7,12	9,79

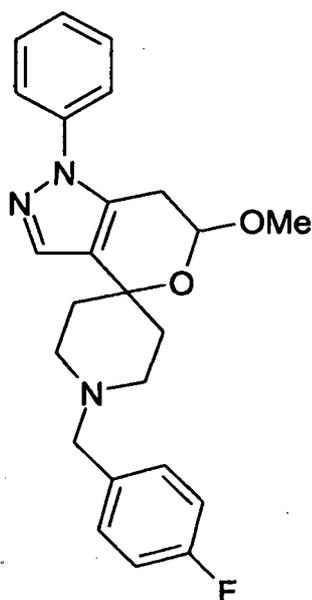
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 420 [MH⁺, 100], 838 [2 x M, 67].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2916 (C-H alifát.), 2833 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1114, 1059 (C-O).

15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,89 – 1,96 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1,99 – 2,16 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂ axial), 2,15 – 2,15 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂ axial), 2,45 (t ancho, J = 11,7 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,55 (t ancho, J = 11,7 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,73 – 2,82 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,90 (dd, J = 15,7/6,3 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,98 (dd, J = 15,7/3,9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,55 (s, 5H, OCH₃ (3H), NCH₂Ph (2H)), 3,81 (s, 3H, PhOCH₃), 4,85 (dd, J = 6,7/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H, bencil-CH, orto), 7,24 – 7,36 (m, 3H, fenil-CH, para (1H), bencil-CH, meta (2H)), 7,41 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH, orto + meta), 7,50 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 31,2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39,5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,3 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 55,5 (1C, fenilOCH₃), 56,9 (1C, OCH₃), 63,0 (1C, NCH₂Ph), 71,9 (1C, espiro-C), 77,5 (1C, pirazol-4-C), 96,8 (1C, CH₂CHOCH₃), 113,8 (2C, bencil-2',6'-CH), 114,2 (1C, bencil-4'-C, cuaternario), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 124,4 (1C, fenil-C, cuaternario), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,5 (2C, fenil-CH, meta), 130,7 (2C, bencil-3',5'-CH), 133,8 (1C, bencil-1'-C), 135,9 (1C, pirazol-3-CH), 139,5 (1C, pirazol-5-C).

25 **Ejemplo 21: 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]**

**Procedimiento experimental:**

Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 6 en bruto (100 mg, 0,33 mmoles) en dicloroetano abs. (2 ml) el p-fluorobenzaldehído destilado recientemente (36,0 μ l, 0,33 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (106,2 mg, 0,50 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 19 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de solución de NaHCO₃ (10 ml) y agua (~ 8 ml), se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Tras la eliminación del disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto (145 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3 cm, h = 20 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,20).

10 Sólido incoloro, punto de fusión: 158 °C, rendimiento 107 mg (79 %).

C₂₄H₂₆FN₃O₂ (407,5)

	C	H	N
Calculado	70,7	6,43	10,3
Encontrado	70,5	6,34	10,3

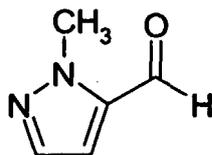
EM (ESI): m/z (int. rel.) = 408 [MH⁺, 100], 814 [2 x M, 13], 837 [2 x M + Na⁺].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3062 (C-H aromát.), 2941, 2917 (C-H alifát.), 2814 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1113, 1058 (C-O).

15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,86 – 1,98 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,00 – 2,06 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂ axial), 2,09 (td, J = 12,9/4,4 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂ axial), 2,45 (t ancho, J = 11,0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,56 (t ancho, J = 11,0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,71 – 2,81 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,90 (dd, J = 15,3/6,7 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,98 (dd, J = 15,3/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,55 (s, 5H, OCH₃ (3H), NCH₂Ph (2H)), 4,86 (dd, J = 6,7/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2H, fenil-CH), 7,30 – 7,38 (m, 3H, fenil-CH), 7,41 – 7,48 (m, 4H, fenil-CH), 7,50 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **RMN de ¹³C** (CDCl₃): δ (ppm) = 31,2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36,7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39,4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,3 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49,4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56,9 (1C, OCH₃), 62,7 (1C, NCH₂Ph), 71,8 (1C, espiro-C), 77,4 (1C, pirazol-4-C), 96,8 (1C, CH₂CHOCH₃), 115,1, 115,3 (2C, bencil-2',6'-CH), 122,8 (2C, fenil-CH, orto), 124,3 (1C, bencil-4'-C, cuaternario), 127,3 (1C, fenil-CH, para), 129,4 (2C, fenil-CH, meta), 130,9 (2C, bencil-3'5'-CH), 133,7 (1C, fenil-C, cuaternario), 134,3 (1C, bencil-1'-C, cuaternario), 135,8 (1C, pirazol-3-CH), 139,4 (1C, pirazol-5-C).

Ejemplo H: 1-metilpirazol-5-carbaldehído

**Procedimiento experimental:**

5 En atmósfera de N₂ se añadió lentamente una solución de n-butillitio en hexano (1,5 M, 35,7 ml, 53,6 mmoles) a una solución de 1-metilpirazol (4,0 g, 48,7 mmoles) en THF abs. (70 ml), que se enfrió hasta -78 °C con una mezcla de hielo seco y acetona. Se calentó la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agitó durante 30 min. A continuación se enfrió de nuevo hasta -78 °C con una mezcla de hielo seco y acetona y se añadió lentamente DMF abs. (4,5 ml, 58,5 mmoles). Se agitó esta mezcla durante 1 h a -78 °C, a continuación se calentó hasta 0 °C, se agitó durante 2 h adicionales, se calentó hasta temperatura ambiente y finalmente se agitó durante 16 h adicionales. Entonces se hidrolizó con agua (~ 20 ml) y a continuación se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas (K₂CO₃), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío (30 °C, 20.000 pascales (200 mbar)) hasta un volumen de aproximadamente 10 ml. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 8 cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo = 7:3, 65 ml, R_f = 0,28).

Producto ligeramente amarillo, que se hizo reaccionar directamente de manera adicional.

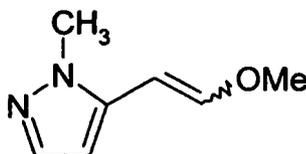
C₅H₆N₂O (110,1)

15 **EM** (ESI): m/z (Int. rel.) = 110 [M⁺, 12].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2952, 2836 (C-H alifát.), 1684 (C=O).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 4,18 (s, 3H, NCH₃), 6,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H, pirazol-4-CH), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H, pirazol-3-CH), 9,83 (s, 1H, ArCHO).

En el espectro también son visibles las señales del disolvente (acetato de etilo).

20 **Ejemplo I: 5-(2-metoxivinil)-1-metilpirazol****Procedimiento experimental:**

25 En atmósfera de N₂ se pesó MeOCH₂P⁺Ph₃Cl⁻ seco (16,2 g, 47,2 mmoles) y se suspendió en THF abs. (100 ml) durante 30 minutos. A continuación se enfrió la suspensión hasta -50 °C con una mezcla de hielo seco y acetona y a continuación se añadió lentamente una solución de KO^tBu en THF (1M, 54,5 ml, 54,5 mmoles). Tras 15 minutos adicionales de agitación, se disolvió el aldehído del ejemplo H (4 g, 36,3 mmoles) en THF abs. (30 ml) y se añadió gota a gota a -50 °C. La mezcla de reacción se llevó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche con agitación. Tras la adición de agua (~ 40 ml) se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío (35 °C, 15.000 pascales (150 mbar)) hasta un volumen de aproximadamente 15 ml. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 8 cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo = 5:5, 65 ml, R_f = 0,20).

Producto ligeramente amarillo, que se hizo reaccionar directamente de manera adicional.

C₇H₁₀N₂O (138,2)

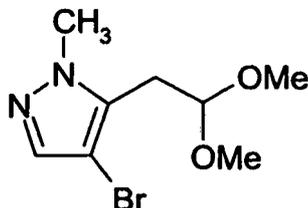
EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 139 [MH⁺, 22], 294 [2 x M + NH₄⁺, 100].

35 **IR** (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2940 (C-H alifát.), 1644 (C=C alqueno), 1100 (C-O).

40 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 3,70 (s, 3H, OCH₃, isómero trans), 3,79, 3,80, 3,81 (je s, 9H, NCH₃, isómero cis + isómero trans (6H), OCH₃ isómero cis (3H)), 5,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, isómero cis), 5,60 (d, J = 12,9 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, isómero trans), 6,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pirazol-4-CH, isómero trans), 6,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, isómero cis), 6,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pirazol-4-CH, isómero cis), 6,96 (d, J = 12,9 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, isómero trans), 7,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pirazol-3-CH, isómero trans), 7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H, pirazol-3-CH, isómero cis).

En el espectro también son visibles las señales del disolvente (acetato de etilo). La proporción de los dos isómeros cis/trans es de 2:3.

Ejemplo J: dimetilacetal de 2-(4-bromo-1-metilpirazol-5-il)acetaldehído



5 **Procedimiento experimental:**

Se añadió a una solución del ejemplo I (3,0 g, 21,7 mmoles) en MeOH abs. (50 ml) monohidrato de ácido p-toluolsulfónico (4,1 g, 21,7 mmoles) y se calentó durante 115 h a reflujo. A continuación se añadió $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$ (3,6 ml, 32,6 mmoles) y se enfrió hasta 0°C. Tras añadir PBB (6,9 g, 21,7 mmoles) se agitó durante 1 h a 0°C y luego 18 h adicionales a temperatura ambiente. A continuación, tras la adición de NaOH 2N (~ 20 ml) y H_2O (~ 15 ml) se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 , se filtraron y se eliminó el disolvente a baja presión. Se purificó el producto en bruto obtenido usando cromatografía ultrarrápida. ($\varnothing = 8$ cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo = 7:3, 85 ml, $R_f = 0,22$).

Sólido incoloro, punto de fusión: 29°C, rendimiento 3,5 g (29% en 4 etapas, en relación a 4,0 g de 1-metilpirazol).

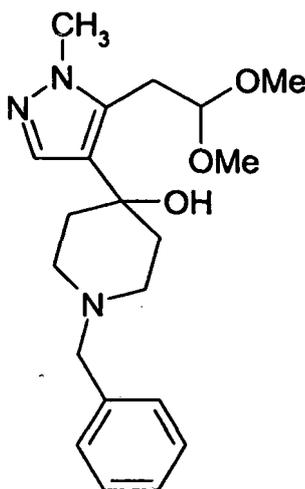
$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (249,1)

15 **EM** (ESI): m/z (Int. rel.) = 249 [$^{79}\text{Br}\text{-MH}^+$, 19], 251 [$^{81}\text{Br}\text{-MH}^+$, 18], 271 [$^{79}\text{Br}\text{-M} + \text{Na}^+$, 97], 273 [$^{81}\text{Br}\text{-M} + \text{Na}^+$, 100], 520 [$^{79}\text{Br}\text{-2x MH} + \text{Na}^+$, 86], 522 [$^{81}\text{Br}\text{-2x MH} + \text{Na}^+$, 43].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2936 (C-H alifát.), 2832 (C-H), 1118, 1070 (C-O).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 2,96 (d, J = 5,5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3,37 (s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 3,86 (s, 3H, NCH_3), 4,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 7,40 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20 **Ejemplo K: dimetilacetal de 2-[4-(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)-1-metilpirazol-5-il]acetaldehído**



Procedimiento experimental:

En atmósfera de N_2 se añadió lentamente n-butillitio en n-hexano (1,5 M, 5,9 ml, 8,83 mmoles) a -78°C a una solución del ejemplo J bromado (2,1 g, 8,03 mmoles) en THF abs. (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a -78°C. A continuación se añadió gota a gota 1-bencil-piperidin-4-ona (1,7 ml, 9,64 mmoles) en THF abs. (4 ml) a -78°C. Tras agitar durante 4,5 h a -78°C se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó durante 17 h adicionales y a continuación se diluyó con agua (~ 12 ml) hasta que no se formó más precipitado. Tras la extracción con CH_2Cl_2 se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 y se filtraron. Se eliminó el disolvente al vacío y se purificó el producto en bruto (3,6 g) usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 8$ cm, h = 15 cm, acetato de etilo:n-hexano = 7:3 + 2% N,N-dimetiletilamina, 65 ml, $R_f = 0,06$).

Aceite ligeramente amarillo, que cristaliza tras el almacenamiento en el refrigerador a un sólido ligeramente amarillo, punto de fusión: 81 °C, rendimiento 1,93 g (67%).

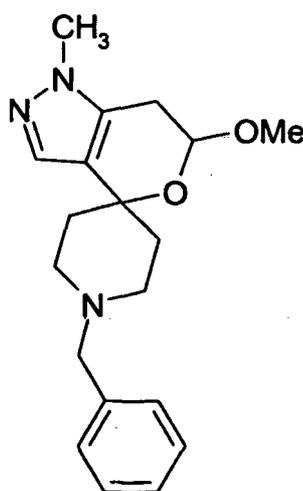
$C_{20}H_{29}N_3O_3$ (359,5)

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 360 [MH^+ , 100].

5 **IR** (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3404 (O-H), 3060, 3027 (C-H aromát.), 2938, 2829 (C-H), 1117, 1064 (C-O).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,69 – 1,76 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1,95 – 2,14 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,35 – 2,48 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,61 – 2,72 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3,14 (d, J = 5,6 Hz, 2H, $CH_2CH(OCH_3)_2$), 3,18 (s ancho, 1H, OH), 3,30 (s, 6H, $CH(OCH_3)_2$), 3,51 (s ancho, 2H, NCH_2 fenil), 3,74 (s, 3H, NCH_3), 4,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H, $CH_2CH(OCH_3)_2$), 7,23 – 7,31 (m, 6H, fenil-CH (5H)), pirazol-3-CH (1H)).

10 **Ejemplo 22: 1-bencil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]**



Procedimiento experimental:

15 Se añadió a una solución del ejemplo K (1,0 g, 2,8 mmoles) en metanol abs. (30 ml) monohidrato de ácido p-toluolsulfónico (5,3 g, 27,8 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente. Tras agitar durante 24 h se neutralizó con una solución de NaOH (2 M), se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto (1,3 g) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 8 cm, h = 18 cm, n-hexano : acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 65 ml, R_f = 0,26 (EE + 2% N,N-dimetiletilamina)).

Sólido incoloro, punto de fusión: 112°C, rendimiento 374 mg (41%).

20 $C_{19}H_{25}N_3O_2$ (327,5)

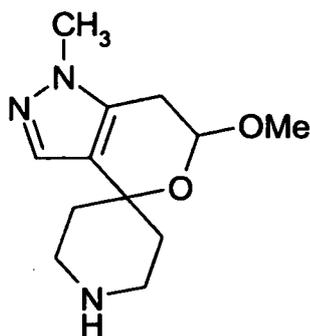
	C	H	N
Calculado	69,7	7,70	12,8
Encontrado	69,4	7,70	13,0

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 328 [MH^+ , 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3025 (C-H aromát.), 2938, 2809 (C-H alifát.), 1576 (C=C), 1116, 1059, 1036 (C-O).

25 **RMN de 1H** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,71 – 1,84 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1,85 – 2,03 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,36 (td, J = 11,7/3,0 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,46 (td, J = 11,7/2,9 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,57 (dd, J = 15,3/7,2 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2,62 – 2,72 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,77 (dd, J = 15,3/3,3 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3,49 (s, 3H, CH_2CHOCH_3), 3,67 (d, J = 13,2 Hz, 1H, NCH_2 fenil), 3,70 (d, J = 13,2 Hz, 1H, NCH_2 fenil), 3,66 (s, 3H, NCH_3), 4,82 (dd, J = 7,2/3,6 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7,20 – 7,31 (m, 6H, fenil-CH (5H)), pirazol-3-CH (1H)).

Ejemplo 23: 6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 22 (360 mg, 1,09 mmoles) en metanol abs. (10 ml), formiato de amonio seco (347 mg, 5,50 mmoles) y un 10% de Pd/C (28 mg) cada uno en una dosis respectivamente. Después de esto se agitó durante 25 minutos a reflujo y a continuación se filtró el catalizador sobre un filtro ondulado. Tras aclarar minuciosamente con metanol se eliminó el disolvente al vacío. Se volvió a disolver el producto en bruto (208 mg) en acetonitrilo y tras una eliminación adicional del disolvente al vacío se forma un aceite amarillo, que se usa en las siguientes reacciones sin purificación adicional.

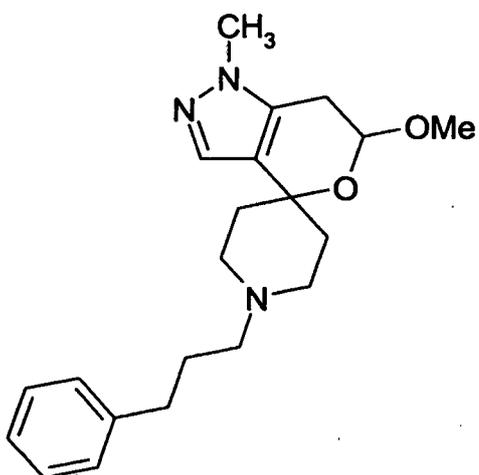
Aceite amarillo, rendimiento 208 mg (96%).

$C_{12}H_{19}N_3O_2$ (237,3)

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 238 [MH^+ , 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3308 (N-H), 2956, 2911 (C-H alifát.), 1061 (C-O).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,89 – 2,02 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,03 – 2,29 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,64 (dd, J = 15,5/6,0 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2,81 (dd, J = 15,6/3,7 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3,19 – 3,36 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3,47 (s, 3H, OCH_3), 3,69 (s, 3H, NCH_3), 4,86 (dd, J = 6,0/3,8 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7,27 (s, 1H, pirazol-3-CH).

Ejemplo 24: 6'-metoxi-1'-metil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]**Procedimiento experimental:**

Se añadieron a una solución del ejemplo 23 en bruto (64 mg, 0,27 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) 1-bromo-3-fenilpropano (48,9 μ l, 0,32 mmoles) y K_2CO_3 (298,2 mg, 2,16 mmoles). Se calentó esta mezcla durante 21 h a reflujo. A continuación se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (106 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 2 cm, h = 18 cm, n-hexano:acetato de etilo 3:7 + 2% N,N-dimetiletilamina, 10 ml, R_f = 0,13).

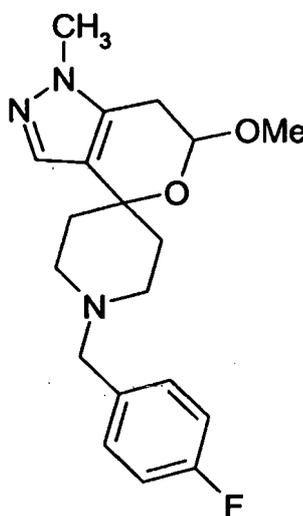
Sólido incoloro, punto de fusión: 115°C, rendimiento 74 mg (77%).

C₂₁H₂₉N₃O₂ (355,5)

	C	H	N
Calculado	71,0	8,22	11,8
Encontrado	70,5	8,15	11,6

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 356 [MH⁺, 100], 378 [M + Na⁺, 26].IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3025 (C-H aromát.), 2940 (C-H alifát.), 1116, 1059 (C-O).

5 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,73 – 1,86 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂ (2H), NCH₂CH₂CH₂Ph (2H)), 1,88 – 2,14 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,28 – 2,47 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂ (2H), NCH₂CH₂CH₂Ph (2H)), 2,54 – 2,64 (m, 3H, NCH₂CH₂CH₂Ph (2H), CH₂CHOCH₃ (1H)), 2,68 – 2,76 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,78 (dd, J = 15,3/3,3 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 3,69 (s, 3H, NCH₃), 4,82 (dd, J = 7,2/3,6 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,09 – 7,26 (m, 6H, fenil-CH (5H), pirazol-3-CH (1H)).

Ejemplo 25: 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

10

Procedimiento experimental:

Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 23 en bruto (90 mg, 0,38 mmoles) en dicloroetano abs. (2 ml) p-fluorobenzaldehído destilado recientemente (40,9 μ l, 0,38 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (120,6 mg, 0,57 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 19 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (~ 6 ml) y agua (~ 8 ml), se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Tras la eliminación del disolvente al vacío, se purificó el producto en bruto (136 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3,5 cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,11).

15

Sólido incoloro, punto de fusión: 127 °C, rendimiento 87 mg (66%).

20 C₁₉H₂₄FN₃O₂ (345,5)

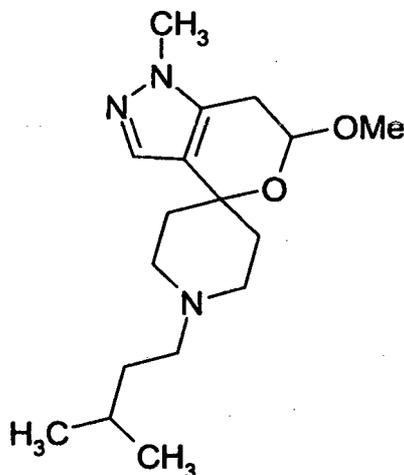
	C	H	N
Calculado	66,1	7,00	12,2
Encontrado			

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 346 [MH⁺, 100].IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2941 (C-H alifát.), 1602, 1507 (C=C), 1115, 1059 (C-O).

25 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,70 – 1,82 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1,85 – 2,02 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,35 (td, J = 11,5/2,8 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,45 (td, J = 11,7/2,9 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,57 (dd, J = 15,4/7,1 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,62 – 2,71 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,76 (dd, J = 15,4/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,47 (s, 2H, NCH₂Ph), 3,49 (s, 3H, OCH₃), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 4,81 (dd, J = 7,2/3,6 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H, fenil-

CH), 7,21 – 7,29 (m, 3H, fenil-CH (2H), pirazol-3-CH (1H)).

Ejemplo 26: 1-isopentil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]



Procedimiento experimental:

- 5 Se añadieron consecutivamente a una solución de ejemplo 23 en bruto (73 mg, 0,31 mmoles) en dicloroetano abs. (3 ml) isovaleraldehído destilado recientemente (32,8 μ l, 0,31 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (97,1 mg, 0,46 mmoles). Se agitó esta mezcla de reacción durante 19 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (~ 6 ml) y agua (~ 5 ml), se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. A continuación se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ y se filtraron. Tras la eliminación del disolvente al vacío, se purificó el
- 10 producto en bruto (114 mg) usando cromatografía ultrarrápida (\varnothing = 3,5 cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo 3:7 + 2% N,N-dimetiletilamina, 20 ml, R_f = 0,08).

Sólido incoloro, punto de fusión: 85 °C, rendimiento 74 mg (79%).

C₁₇H₂₉N₃O₂ (307,5)

	C	H	N
Calculado	66,4	9,51	13,7
Encontrado	66,1	9,52	13,3

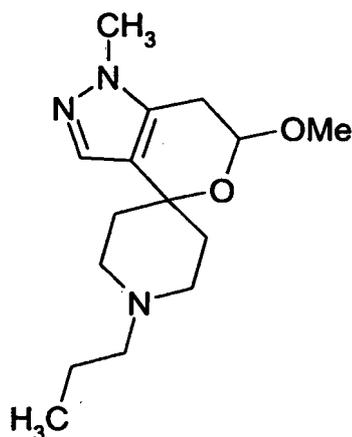
EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 308 [MH⁺, 100].

- 15 IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951 (C-H alifát.), 1060 (C-O).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 0,77 (d, J = 6,6 Hz, 6H, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1,25 – 1,32 (m, 2H, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1,40 – 1,51 (m, 1H, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1,66 – 1,75 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1,80 – 1,91 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,20 – 2,30 (m, 3H, N(CH₂CH₂)₂) (1H), NCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (2H)), 2,32 (td, J = 11,7/2,5 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,50 (dd, J = 15,3/7,1 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,59 – 2,66 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,68 (dd, J = 15,3/3,6 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (s, 3H, NCH₃), 4,74 (dd, J = 7,1/3,6 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,12 (s, 1H, pirazol-3-CH).

20

Ejemplo 27: 6'-metoxi-1'-metil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

Se añadieron a una solución del ejemplo 23 en bruto (90 mg, 0,38 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) 1-bromopropano (44,8 μ l, 0,49 mmoles) y K_2CO_3 (419,3 mg, 3,03 mmoles). Se calentó esta mezcla durante 47 h a reflujo. A continuación se separó por filtración el K_2CO_3 y se eliminó el disolvente al vacío. El producto en bruto (86 mg) se purificó usando cromatografía ultrarrápida ($\varnothing = 2,5$ cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo 3:7 + 2% N,N-dimetiletilamina, 10 ml, $R_f = 0,11$).

Sólido incoloro, punto de fusión: 94 °C, rendimiento 63 mg (60%).

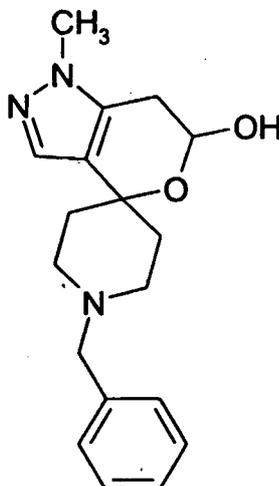
$C_{15}H_{25}N_3O_2$ (279,4)

	C	H	N
Calculado	64,5	9,02	15,0
Encontrado	64,2	8,95	14,6

10 **EM** (ESI): m/z (Int. rel.) = 280 [MH^+ , 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2948 (C-H alifát.), 2873 (C-H), 1122, 1057 (C-O).

15 **RMN de 1H** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_3$), 1,42 – 1,56 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_3$), 1,73 – 1,85 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1,88 – 2,04 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,26 – 2,34 (m, 3H, $N((CH_2CH_2)_2)$ (1H), $N(CH_2CH_2CH_3)$ (2H)), 2,40 (td, J = 12,1/2,7 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,58 (dd, J = 15,5/7,2 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2,66 – 2,74 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,77 (dd, J = 15,5/3,6 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3,51 (s, 3H, OCH_3), 3,67 (s, 3H, NCH_3), 4,82 (dd, J = 7,2/3,3 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7,19 (s, 1H, pirazol-3-CH).

Ejemplo 28: 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]-6'-ol**Procedimiento experimental:**

- 5 Se agitó una solución del ejemplo K (1,0 g, 2,78 mmoles) en HCl acuoso (2 N, 60 ml) durante 47 h a temperatura ambiente. A continuación se neutralizó con ~60 ml de una solución de NaOH (2 N), se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto (1,01 g) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 6 cm, h = 15 cm, acetato de etilo + 2% N,N-dimetiletilamina, 65 ml, R_f = 0,08).

Sólido incoloro, punto de fusión: 165 °C, rendimiento 673 mg (77%).

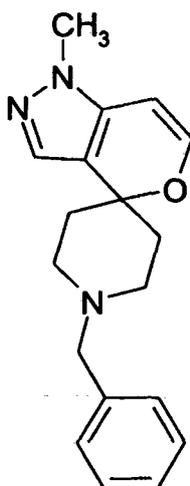
C₁₈H₂₃N₃O₂ (313,4)

	C	H	N
Calculado	69,0	7,40	13,4
Encontrado	68,7	7,36	12,9

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 313 [M⁺, 18], 312 [(M - H)⁺, 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3072 (O-H), 2921 (C-H alifát.), 2835 (C-H), 1109, 1043 (C-O).

- 10 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,70 – 1,86 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1,87 – 2,13 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,36 (td, J = 11,4/3,1 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,45 (td, J = 11,6/2,9 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2,55 (dd, J = 15,3/7,2 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2,59 – 2,70 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2,83 (dd, J = 15,3/3,3 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3,61 (d, J = 14,1 Hz, 1H, NCH₂Ph), 2,64 (d, J = 14,3 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3,68 (s, 3H, NCH₃), 5,27 (dd, J = 7,3/3,5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7,17 – 7,30 (m, 6H, fenil-CH (5H), pirazol-3-CH (1H)).
- 15 **Ejemplo 29: 1-bencil-1'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]**



Procedimiento experimental:

- 20 Se disolvió el ejemplo 28 (400 mg, 1,28 mmoles) en CH₂Cl₂ abs. (18 ml) en atmósfera de N₂. A continuación se enfrió hasta 0 °C y consecutivamente se añadieron lentamente NEt₃ (425,7 µl, 3,06 mmoles) y MeSO₂Cl (118,9 µl, 1,53 mmoles). Se agitó la solución de reacción durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación durante 1 h a reflujo, antes de neutralizarse con una solución saturada de NaHCO₃ (~ 16 ml) y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (415 mg) usando cromatografía ultrarrápida (Ø = 4 cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo 3:7 + 2% N,N-dimetiletilamina, 30 ml, R_f = 0,21).
- 25 Sólido incoloro, punto de fusión: 115 °C, rendimiento 296 mg (79%).

C₁₈H₂₁N₃O (295,4)

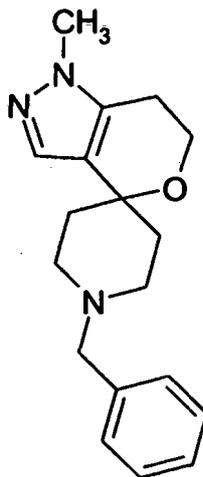
	C	H	N
Calculado	73,2	7,17	14,2
Encontrado	73,0	6,91	14,1

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 296 [MH^+ , 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3091, 3006 (C-H aromát.), 2961, 2939, 2916 (C-H alifát.), 1611 (C=C), 1045 (C-O).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,83 (t, J = 11,2 Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,12 – 2,11 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,37 (t, J = 11,2 Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,57 – 2,66 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3,50 (s, 2H, NCH_2Ph), 3,67 (s, 3H, NCH_3), 5,56 (dd, J = 6,0/0,7 Hz, 1H, $ArCH=CH$), 6,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H, $ArCH=CH$), 7,08 (d, J = 0,7 Hz, 1H, pirazol-3-CH), 7,17 – 7,31 (m, 5H, fenil-CH).

Ejemplo 30: 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]



Procedimiento experimental:

- 10 Se disolvieron 50 mg (0,17 mmoles) del ejemplo 29 en ácido acético glacial (5 ml) y se añadió 10% de Pd/C (35 mg). Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 (bomba), se filtraron a través de un filtro ondulado y se aclararon completamente con HCl (2N) y H_2O . A continuación se alcalinizó fuertemente el filtrado con una solución de NaOH (2N) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre K_2CO_3 , se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el producto en bruto (52 mg) usando cromatografía ultrarrápida
- 15 (\varnothing = 2 cm, h = 15 cm, n-hexano:acetato de etilo 1:1 + 2% N,N-dimetiletilamina, 10 ml, R_f = 0,09).

Aceite incoloro, rendimiento 37 mg (74%).

$C_{18}H_{23}N_3O$ (297,4)

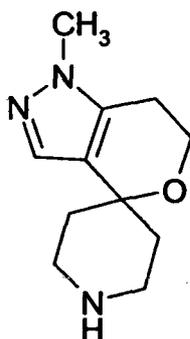
	C	H	N
Calculado	72,7	7,80	14,1
Encontrado	72,4	7,88	13,9

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 298 [MH^+ , 100].

IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3026 (C-H aromát.), 2936 (C-H alifát.), 2810 (C-H), 1577, 1508 (C=C), 1070 (C-O).

- 20 **RMN de 1H** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,81 – 1,96 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,41 (td, J = 11,5/3,1 Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2,62 (t, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2CH_2O), 2,69 (dt, J = 11,7/3,9 Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3,57 (s, 2H, NCH_2Ph), 3,74 (s, 3H, NCH_3), 3,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2CH_2O), 7,23 – 7,28 (m, 1H, fenil-CH, para), 7,29 – 7,37 (m, 5H, fenil-CH (4H), pirazol-3-CH (1H)).

Ejemplo 31: 1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

**Procedimiento experimental:**

5 Se añadieron consecutivamente a una solución del ejemplo 30 (345 mg, 1,16 mmoles) en metanol abs. (15 ml), formiato de amonio seco (365,8 mg, 5,80 mmoles) y un 10% de Pd/C (27,6 mg) cada uno en una dosis respectivamente. A continuación se agitó durante 25 minutos a reflujo y después de esto separó por filtración el catalizador a través de un filtro ondulado. Tras aclarar completamente con metanol se eliminó el disolvente al vacío. A continuación se volvió a disolver el producto en bruto (sólido incoloro) en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂:MeOH 2:1. Tras secar las fases orgánicas combinadas sobre K₂CO₃ se eliminó el disolvente de nuevo al vacío. Se formó un aceite amarillo, que se usó en las siguientes reacciones sin purificación adicional.

10 Aceite amarillo, R_f = 0,09 (MeOH + 2% NH₃ conc.), rendimiento 216 mg (90%).

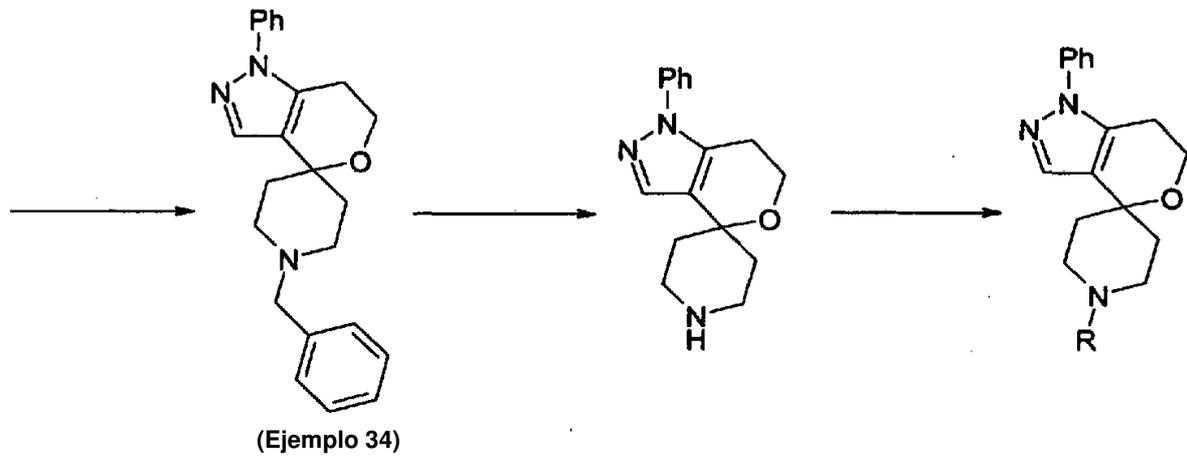
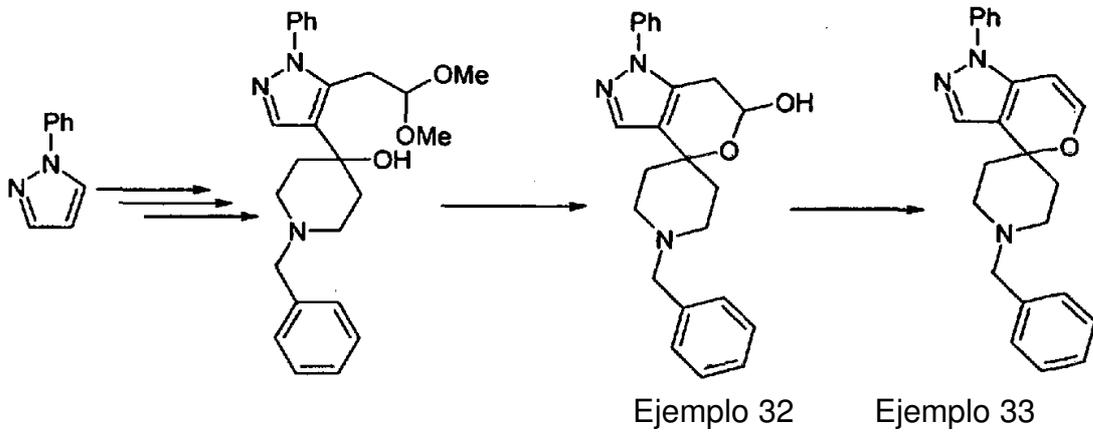
C₁₁H₁₇N₃O (207,3)

EM (ESI): m/z (Int. rel.) = 208 [MH⁺, 100].

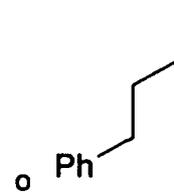
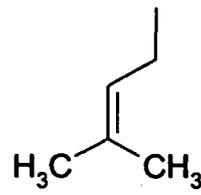
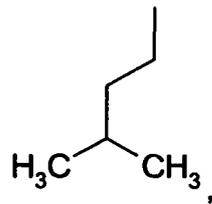
IR (puro): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2967 (C-H alifát.), 1510 (N-H), 1066 (C-O).

15 **RMN de ¹H** (CDCl₃): δ (ppm) = 1,75 – 1,88 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2,63 (t, J = 5,5 Hz, 2H, ArCH₂CH₂O), 2,92 (dt, J = 11,7/3,9 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 3,04 (td, J = 11,7/3,9 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 3,75 (s, 3H, NCH₃), 3,92 (t, J = 5,5 Hz, 2H, ArCH₂CH₂O), 7,28 (s, 1H, pirazol-3-CH).

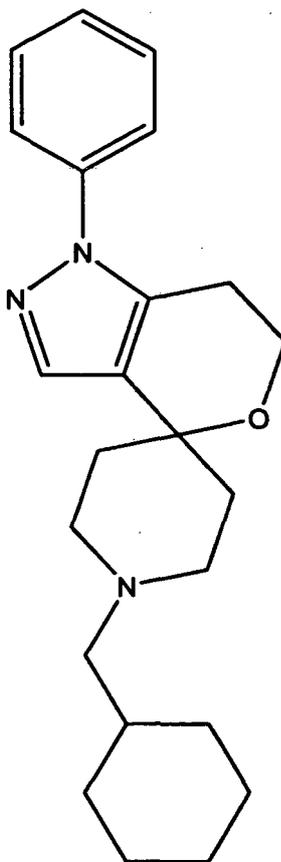
20 Además, se sintetizan más compuestos de acuerdo con la invención usando el procedimiento del esquema de reacción B de modo análogo al de los ejemplos 7 a 21 usando procedimientos conocidos en la técnica como también ejemplificados en los casos paralelos de ejemplos 28, 29, 30 y 31 (anteriores). Esta reacción y los compuestos resultantes (ejemplos 35, 36 y 37) se describen en el esquema de reacción E:



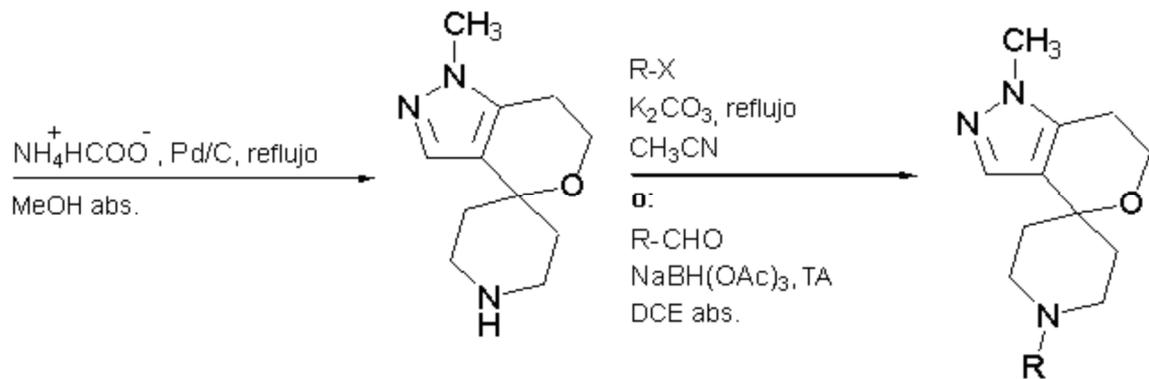
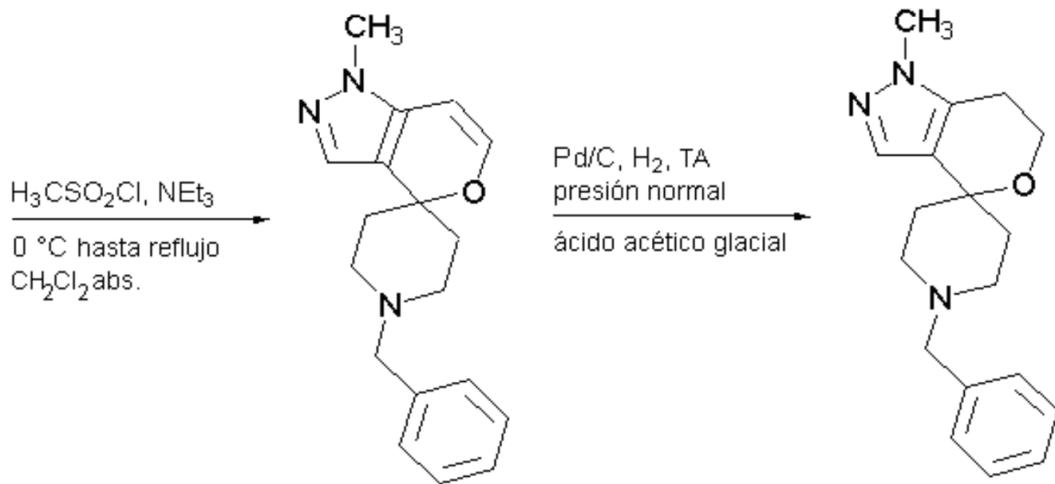
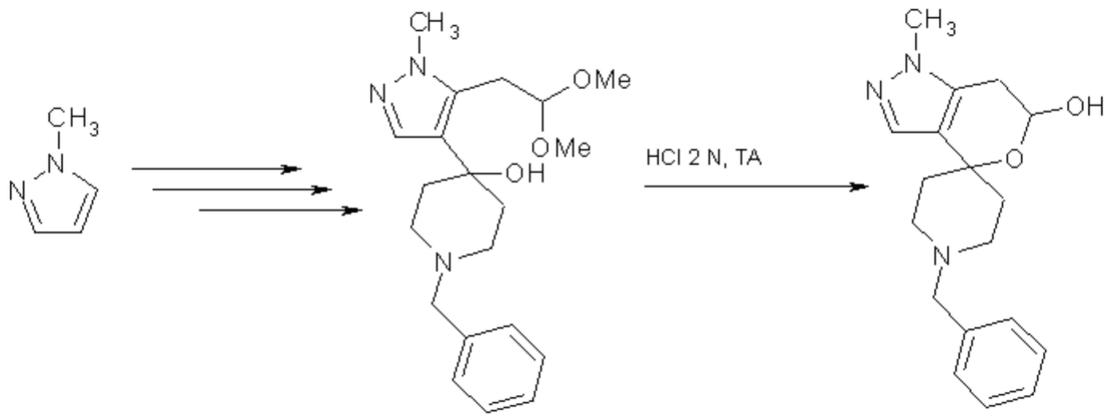
siendo aquí R ya sea:



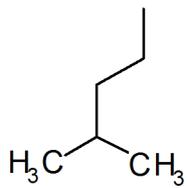
5 Además, el ejemplo 38 (1-(ciclohexan-1-ilmetil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol])



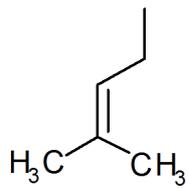
- 5 puede ser sintetizado siguiendo el esquema de reacción E (anterior) como el descrito para el ejemplo 35 (1-isopentil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]), ejemplo 36 (1-(metilbut-2-en-1-il)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]) y ejemplo 37 (1-fenilpropil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]). Aparte de eso, el esquema de reacción E también muestra la síntesis del ejemplo 32 (1-bencil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]-6'-ol) el ejemplo 33 (1-bencil-1'-fenil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]) y el ejemplo 34 (1-bencil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]) como se indica en el esquema que sirven también como intermediarios para la síntesis adicional de otros compuestos de acuerdo con la invención como los ejemplos 35 a 38.
- 10 Además más compuestos de acuerdo con la invención se sintetizan usando el procedimiento de los esquemas de reacción C y D de modo análogo al de los ejemplos 24 a 30 y 31. Esta reacción (pasando a través de los ejemplos 28 a 31) y los compuestos resultantes, ejemplo 39 (1-isopentil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]), ejemplo 40 (1-(metilbut-2-en-1-il)-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]) y ejemplo 41 (1-fenilpropil)-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]) se describen en el esquema de reacción F:
- 15



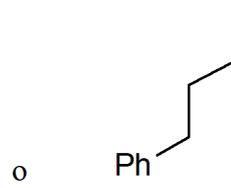
siendo aquí R ya sea:



(Ejemplo 39),



(Ejemplo 40)



o (Ejemplo 41).

A) In vitro

Se sometieron a prueba algunos compuestos representativos de la invención determinando su actividad como inhibidores sigma (sigma-1 y sigma-2). Se siguieron los siguientes protocolos:

Sigma-1 (Versión A)

5 Se realizaron ensayos de preparación y unión de membranas cerebrales para el receptor σ_1 tal como se describieron (DeHaven-Hudkins *et al.*, 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4°C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4°C. Se resuspendió el sedimento en 10 volúmenes del tampón de pH Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37°C durante 30 minutos y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4°C. Después de esto, se volvió a suspender el sedimento en tampón de pH Tris-HCl reciente (50 mM, pH 7,4) y se almacenó sobre hielo hasta su uso.

15 Cada tubo de ensayo contenía 10 μ l de [³H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 μ l de la suspensión de tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración de tejido final de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido/ml. Se definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Se incubaron todos los tubos a 37°C durante 150 minutos antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [empapados previamente en una solución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Entonces se lavaron los filtros cuatro veces con 4 ml de tampón de pH Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Tras la adición del cóctel de centelleo, se dejó que las muestras se equilibraran durante la noche. Se determinó la cantidad de radiactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquida usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteína mediante el procedimiento de Lowry *et al.* (1951).

Sigma 1 (Versión B)

25 En resumen se preparó la preparación del receptor σ_1 -a partir de cerebro de cobaya. Se homogeneizaron los cerebros en de 5 a 6 veces de volumen de solución de sacarosa (0,32 M) y se homogeneizó. Se centrifugó el homogeneizado (a 2900 rpm, 4°C, 10 min.). Se centrifugó el sobrenadante de nuevo (23500 x g, 4°C, 20 min.). Se resuspendió el sedimento en tampón de pH Tris, se incubó durante 30 min. a temperatura ambiente y se centrifugó (23500 x g, 4°C, 20 min.). Se volvió a suspender el sedimento en tampón de pH Tris frío y se homogeneizó. Entonces se midió el contenido en proteína (aproximadamente 1,5 mg/ml) y se congeló el homogeneizado a -80°C para su uso posterior.

30 El radioligando usado fue [³H]-(-)-Pentazocina en tampón de pH TRIS. En un volumen de 200 μ l se añadieron 50 μ l de tampón de pH TRIS, 50 μ l de solución de compuesto de concentración variable, 50 μ l de solución de radioligando (8 nM; que da como resultado 2 nM en el ensayo) y finalmente 50 μ l de preparación de receptores (aproximadamente 1,5 mg/ml) en un pocillo de una microplaca equipada con un filtro. Se cerró la placa y se agitó durante 2,5 h a 37°C y 500 rpm. Después de esto, se eliminaron los disolventes mediante un recolector a través del filtro. Tras aclarar con H₂O se midió el filtro en un contador de centelleo (protocolo [³H]).

Sigma-2 (Versión A)

40 Se realizaron estudios de unión para el receptor σ_2 -receptor tal como se describieron (Radesca *et al.*, 1991) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de ratones inactivados en receptor sigma de tipo I (σ_1) en un volumen de 10 ml/g de peso neto de tejido de Tris-HCl 10 mM enfriado en hielo, pH 7,4, que contenía sacarosa 320 mM (tampón de pH Tris-sacarosa) con un homogeneizador Potter-Elvehjem (10 impulsos a 500 r.p.m.). Entonces se centrifugaron los homogeneizados a 1000 g durante 10 min. a 4°C y se guardaron los sobrenadantes. Se volvieron a suspender los sedimentos agitando con vórtex en tampón de pH Tris-sacarosa 2 ml/g helado y se centrifugó de nuevo a 1000 g durante 10 min. Se centrifugaron los sobrenadantes combinados 1000 g a 31000 g durante 15 min. a 4°C. Se volvieron a suspender los sedimentos agitando con vórtex en Tris-HCl 3 ml/g 10 mM, pH 7,4 y se mantuvo la suspensión a 25°C durante 15 min. Tras la centrifugación a 31000 g durante 15 min., se volvieron a suspender los sedimentos mediante homogeneización suave en Potter Elvehjem hasta un volumen de 1,53 ml/g en Tris-HCl 10 mM pH 7,4.

50 Los tubos de ensayo contenían 10 μ l de [³H]-DTG (concentración final de 3 nM), 400 μ l de la suspensión de tejido (5,3 ml/g en 50 mM Tris-HCl, pH 8,0) hasta un volumen de ensayo final de 0,5 ml. Se definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Se incubaron todos los tubos a 25°C durante 120 min. antes de la terminación de la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [empapados previamente en una solución de polietilenimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Se lavaron los filtros tres veces con volúmenes de 5 ml de tampón de pH Tris-HCl frío (10 mM, pH 8,0). Tras la adición del cóctel de centelleo se dejó que las muestras se equilibraran durante la noche. Se determinó la cantidad de radiactividad de unión mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteína mediante el procedimiento de Lowry *et al.*

55

(1951).

Referencias

DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, and F. Y. Ford-Rice, 1992, "Characterization of the binding of [3H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378.

- 5 Radesca, L., W.D. Bowen, and L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pyrrolidiny)ciclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands, J. Med. Chem. 34, 3065-3074.

- 10 Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Giménez E., Cozar P., Cantero M., Dordal A., Hernández E., Pérez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu Ll., 2003, Generation and phenotypic analysis of receptor sigma type I (Sigma1) knockout mice, European Journal de Neuroscience, Vol. 18, 2188-2196.

Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, and R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, J. Biol. Chem, 193, 265.

SIGMA 2 (Versión B)

- 15 En resumen se preparó la preparación de receptor σ_2 a partir de hígado de rata. Se homogeneizaron los hígados en de 5 a 6 veces el volumen de solución de sacarosa (0,32M) y se homogeneizó.

- 20 Se centrifugó el homogeneizado (a 2900 rpm, 4°C, 10 min.). Se centrifugó el sobrenadante de nuevo (31000 x g, 4°C, 20 min.). Se volvió a suspender el sedimento en tampón de pH de TRIS, se incubó durante 30 min. a temperatura ambiente con agitación y se centrifugó (31000 x g, 4°C, 20 min.). Se volvió a suspender el sedimento en tampón de pH TRIS frío a pH 8 y se homogeneizó. Después se midió el contenido en proteína (aproximadamente 2 mg/ml) y se congeló el homogeneizado a -80°C para su uso posterior.

El radioligando usado fue [³H]-ditolilguanidina en tampón de pH TRIS pH 8. Se enmascararon los sitios de unión a receptor σ_1 a través de solución de (+)-pentazocina en tampón de pH de TRIS a pH 8.

- 25 En un volumen de 200 μ l se colocaron 50 μ l de solución de compuesto de concentración variable, 50 μ l de solución de (+)-pentazocina (2 μ M; dando como resultado 500 nM en el ensayo), 50 μ l de solución de radioligando (12 nM; dando como resultado 3 nM en el ensayo) y finalmente 50 μ l de preparación de receptor (aproximadamente 2 mg /ml) en un pocillo de una microplaca equipada con un filtro. Se cerró la placa y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y 500 rpm. Después de esto se eliminaron los disolventes mediante un colector a través del filtro. Tras aclarar con H₂O se midió el filtro en un contador de centelleo (protocolo de [³H]).

Algunos de los resultados obtenidos (de acuerdo con las versiones B) se muestran en la tabla (I).

30

Tabla(I)

Ejemplo	Unión de σ_1 Ki [nM]	Unión de σ_2 Ki [nM] o [Inhibición a 1 μ M]
2	1200	[12% de inhibición a 1 μ M]
3	0,49 +/- 0,15 (n=3)	1750
4	1,28 +/- 0,14 (n=3)	1050
5	1,46 +/- 0,08 (n=3)	[22% de inhibición a 1 μ M]
7	33,3 +/- 4,28 (n=3)	3030
8	210 +/- 35,1 (n=3)	3210
9	8,04 +/- 2,20 (n=3)	752
10	6,32 +/- 1,05 (n=3)	933
11	0,82 +/- 0,06 (n=3)	340 +/- 32,5
12	0,97 +/- 0,16 (n=3)	316 +/- 53,3

ES 2 472 741 T3

13	1,64 +/- 0,33 (n=4)	[3% de inhibición a 1µM]
14	2,86 +/- 0,47 (n=3)	209 +/- 21,8
15	0,55 +/- 0,17 (n=3)	109
16	2,73 +/- 0,54 (n=3)	570
17	3,24 +/- 0,70 (n=4)	833
18	3,22 +/- 0,29 (n=5)	428
19	2,21 +/- 0,37 (n=3)	5220
20	1,54 +/- 0,29 (n=3)	925
21	0,94 +/- 0,21 (n=4)	687
22	21,4 +/- 2,33 (n=4)	[0% de inhibición a 1µM]
24	92,7 +/- 18,9 (n=5)	1730
25	21,1 +/- 6,29 (n=3)	[46% de inhibición a 1µM]
26	17,8 +/- 6,32 (n=3)	[22% de inhibición a 1µM]
27	2980	[0% de inhibición a 1µM]
28	190 +/- 9,50 (n=2)	[21% de inhibición a 1µM]
29	11,8 +/- 3,68 (n=3)	429
30	9,18 +/- 2,76 (n=3)	191
32	27,1 +/- 6,72 (n=3)	[41% de inhibición a 1µM]
33	1,48 +/- 0,27 (n=3)	557
34	1,71 +/- 0,08 (n=3)	773
35	0,98 +/- 0,17 (n=3)	83,3 +/- 22,0
36	0,97 +/- 0,07 (n=3)	269

37	0,81 +/- 0,15 (n=3)	102
38	0,43 +/- 0,09	42,8 +/- 4,84
39	29,9 +/- 11,1 (n=3)	[27% de inhibición a 1µM]
40	14,0 +/- 2,86 (n=3)	[49% de inhibición a 1µM]
41	17,4 +/- 10,8 (n=3)	1070

Algunos de los resultados obtenidos para Sigma 1 de acuerdo con la versión A se muestran en la tabla (II).

Tabla (II)

Ejemplo	Unión de $\sigma 1$
	Ki [nM]
3	2,7 +/- 2,1
4	1,2 +/- 0,4

8	> 100
10	9,4
12	2,5
13	7,3 +/- 0,7
14	41,0 +/- 8,4
15	7,9 +/- 1,0
18	15,7
19	3,8 +/- 0,1
21	7,7

B) In-vivo**Efecto sobre la capsaicina en el desarrollo de alodinia mecánica**

Este modelo usa los filamentos de von-Frey y es un modelo para someter a prueba los efectos o síntomas del dolor neuropático, alodinia etc.

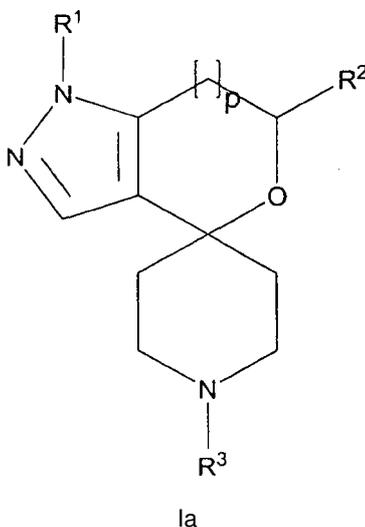
5 Interés del modelo:

- La inyección de 1 µg de capsaicina a animales de laboratorio produce dolor agudo seguido de hiperalgesia/alodinia
- los mecanismos implicados en el dolor agudo inducido por capsaicina y la hiperalgesia se conocen relativamente bien (principalmente la activación de nociceptores y la sensibilización de las neuronas de la médula espinal, respectivamente)

- 10 El protocolo de prueba para todas las pruebas con los filamentos de Frey: tras la habituación se trató primero a los ratones con el compuesto de prueba (o disolvente en los controles). Después se inyecta 1 µg de capsaicina (1% DMSO) en su pata, dando como resultado el desarrollo de dolor en la pata inyectada. Entonces se trata la pata inyectada con un estímulo mecánico y se mide el tiempo de latencia antes de que se retire la pata.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general la,



5 en la que

p se selecciona de 0 o 1;

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado; u opcionalmente al menos arilo monosustituido;

R² se selecciona de H; OH o un grupo O-alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;

10 R³ se selecciona de hidrógeno; alquilo de C₁₋₁₀, lineal o ramificado; alqueno de C₃₋₈, lineal o ramificado; alquil(C₁₋₆)arilo opcionalmente al menos monosustituido; alquil(C₁₋₆)heterociclilo opcionalmente al menos monosustituido; o alquil(C₁₋₆)cicloalquilo(C₄₋₈) opcionalmente al menos monosustituido, en los que el grupo cicloalquilo puede estar saturado o insaturado, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, a cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos,

20 en el que los grupos arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, están sustituidos en el sistema de anillo del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo, por sustituyentes seleccionados de OH, SH, =O, halógeno (F, Cl, Br, I), CN, NO₂, COOH; NR_xR_y, con R_x y R_y siendo independientemente H o un alquilo de C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo-C₁₋₆ (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido y

25 en el que alquilos o alquenos pueden estar sustituidos o insustituidos, en los que los sustituyentes de alquilos o alquenos están seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NH₂, SH o OH.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto se selecciona de

- 6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
- 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
- 30 • 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
- 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-isopropil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];

- 1-isobutil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1-pentil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-isopentil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 5 • 6'-metoxi-1-octil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-(ciclohexan-1-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(2-feniletil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 10 • 1-(furan-2-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-bencil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 15 • 6'-metoxi-1'-metil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-isopentil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 6'-metoxi-1'-metil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]-6'-ol;
- 20 • 1-bencil-1'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]; o
- 1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-bencil-6'-hidroxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-bencil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 25 • 1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-isopentil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1'-fenil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1-isopentil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 30 • 1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 1'-metil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol] o
- 1-(ciclohexan-1-ilmetil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]

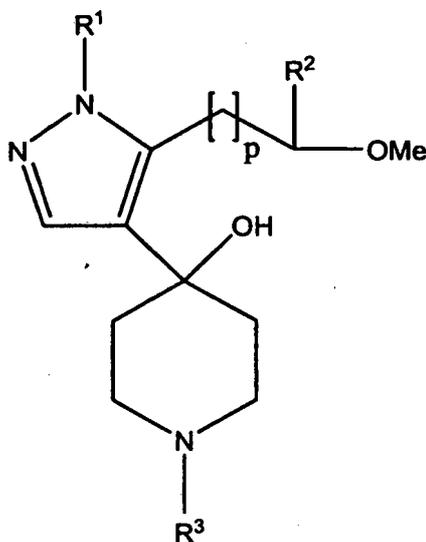
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, a cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

35

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto se selecciona de

- 6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
 - 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
 - 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-4',6'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-furo[3,4-c]pirazol];
 - 1-bencil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 5
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-isopropil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-butil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-isobutil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1-pentil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 10
- 1-isopentil-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1-octil-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-(ciclohexan-1-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1'-fenil-1-(2-feniletil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 15
- 6'-metoxi-1'-fenil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1'-fenil-1-(4-fenilbutil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-(furan-2-ilmetil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-fenil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 20
- 1-bencil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 6'-metoxi-1'-metil-1-(3-fenilpropil)-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-(4-fluorobencil)-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-isopentil-6'-metoxi-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 25
- 6'-metoxi-1'-metil-1-propil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]-6'-ol;
 - 1-bencil-1'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
 - 1-bencil-1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]; o
 - 1'-metil-6',7'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol];
- 30
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, a cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 35
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto es 1-bencil-1'-fenil-1'H-espiro[piperidina-4,4'-pirano[4,3-c]pirazol]
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, a cualquier proporción de mezclado, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

5. Procedimiento de producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia, en el que un compuesto de la fórmula IIIa



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y p son según se definen en la reivindicación 1 se hace reaccionar con ácido para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que como una etapa siguiente se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia, en la que p es 0 y R^3 es $C(O)OR'$ con una solución de KOH en agua para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia con R^3 siendo H

o

10 en el que como una etapa siguiente se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia en la que p es 1 y R^3 es bencilo con $NH_4^+HCOO^-$ con un catalizador de Pd/C para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia con R^3 siendo H, preferentemente

15 en el que como una etapa siguiente se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia en la que R^3 es hidrógeno con un compuesto R^3-X con X siendo un grupo saliente y K_2CO_3 a reflujo para formar un compuesto de acuerdo con la fórmula Ia con R^3 siendo según se define en la reivindicación 1, salvo H.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 8. Uso de un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la producción de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad mediada por receptor sigma,

25 en el que la enfermedad es diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de niveles de triglicéridos elevados, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto trastorno esporádico como familiar (hipertrigliceridemia hereditaria), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos del conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades de desmielinización, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, ataque isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, afección psicótica, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer, o

30 en el que la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.

9. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por receptor sigma,

35 en el que la enfermedad es diarrea, trastornos de lipoproteínas, síndrome metabólico, tratamiento de niveles de triglicéridos elevados, quilomicronemia, hiperlipoproteinemia; hiperlipidemia, especialmente hiperlipidemia mixta; hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia incluyendo tanto trastorno esporádico como familiar (hipertrigliceridemia hereditaria), migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos del conocimiento, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades de

desmielinización, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina, discinesia tardía, ataque isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, estrés, afección psicótica, esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunes o cáncer, o

5 en el que la enfermedad es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor, alodinia y/o hiperalgesia, especialmente alodinia mecánica.