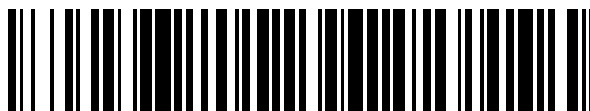


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 505**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/06** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2010 E 10771159 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2477990**

54 Título: **Derivados de 5-fenil-pirazolopiridina, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

**18.09.2009 FR 0956444**

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

**26.11.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54 rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**AUGER, FLORIAN;  
DE PERETTI, DANIELLE y  
EVEN, LUC**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 523 505 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).

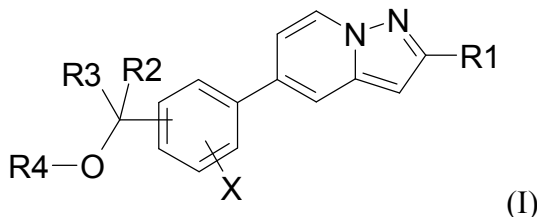
## DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-fenil-pirazolopiridina, su preparación y su aplicación en terapéutica

5 La presente invención se refiere a derivados de 5-fenil-pirazolopiridina, a su preparación y a su aplicación en terapéutica en el tratamiento o en la prevención de enfermedades que implican a los receptores nucleares Nurr-1, denominados también NR4A2, NOT, TINUR, RNR-1, y HZF3.

Se conoce del documento WO 2008/078091 la preparación así como la utilización de derivados de fenil-imidazopiridina y de fenil-pirazolopirimidins como inhibidores del receptor de FGF.

La presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I):



10 en la que:

R<sub>1</sub> representa:

15 un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, hidroxil-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CHO, COOH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NRcC(O)ORe, NRcSO<sub>2</sub>Re,

X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo,

20 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno de otro,

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo Rf;

un grupo CHO, COOH,

25 X y R<sub>3</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan, un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo;

30 o Ra y Rb forman junto con el átomo de nitrógeno que les porta un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, azepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, homopiperazino,

estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Rc y Rd representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo;

o Rc y Rd forman juntos un grupo alquilenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>);

35 Re representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo;

o Rc y Re forman juntos un grupo alquilenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>);

Rf representa un grupo hidroxilo, un grupo oxo, CHO o COOH,

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

10 Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- un grupo (C<sub>x</sub>-C<sub>t</sub>): un grupo que comprende entre x y t átomos de carbono;
- un átomo de halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo ;
- 15 • un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, ciclopropilmetilo etc;
- un grupo alquileno: un grupo alquilo divalente;
- 20 • un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un grupo haloalquilo: un grupo alquilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno idénticos o diferentes. Como ejemplos, se pueden citar los grupos CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>.
- un grupo haloalcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y está sustituido con uno o varios átomos de halógeno idénticos o diferentes. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCCl<sub>3</sub>.
- 25 • un grupo tioalquilo: un radical S-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- pudiendo estar los átomos de azufre y de nitrógeno en estado oxidado (N-óxido, sulfóxido, sulfona)
- un grupo arilo: un grupo aromático mono o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos. Como ejemplos de grupos arilos, se pueden citar: fenilo y naftilo.
- 30 • un ciclo carbonado: un grupo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono. Como ejemplos de ciclos carbonados, se puede citar: indano.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R1 representa un grupo fenilo sustituido con un halógeno;

35 R2 y R3 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

R4 representa un hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X representa uno o varios átomos de hidrógeno o de halógeno, o X y R3 pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan, un ciclo carbonado de 5 átomos de carbono;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

40 Entre los compuestos de la fórmula (I) objetos de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

R1 representa un grupo fenilo sustituido con un átomo de cloro o de flúor ;

R2 y R3 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un metilo, o un grupo ciclopropilo ;

R4 representa un hidrógeno o un grupo metilo;

X representa uno o varios átomos de hidrógeno o de flúor, o X y R3 pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan y con el ciclo benzocondensado, un grupo indano,

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5 Entre los compuestos de la fórmula (I) objetos de la invención se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}metanol

2-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}propan-2-ol

1-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}etanol

1-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}ciclopropil metanol

10 {3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol

{3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}metanol

2-{3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}propan-2-ol

1-{3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}etanol

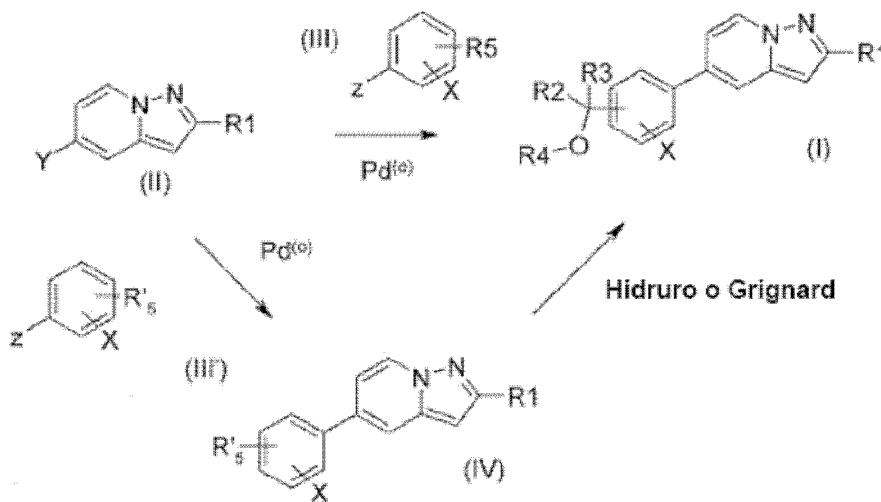
2-(4-clorofenil)-5-(3-metoximetilfenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina

15 {4-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}metanol

{2-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}metanol

6-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]indan-1-ol

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento descrito en el esquema 1.

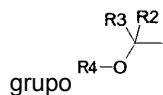


20

Esquema 1

Se pueden preparar los compuestos de la invención siguiendo el esquema 1 por una reacción de acoplamiento catalizada por un metal tal como paladio, entre una pirazolopiridina de fórmula general (II), en la que R1 se define como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y un derivado de fórmula general (III) en la que X se define como anteriormente, Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno, o bien un átomo de halógeno si Y representa un derivado de boro, y R5 representa el

25

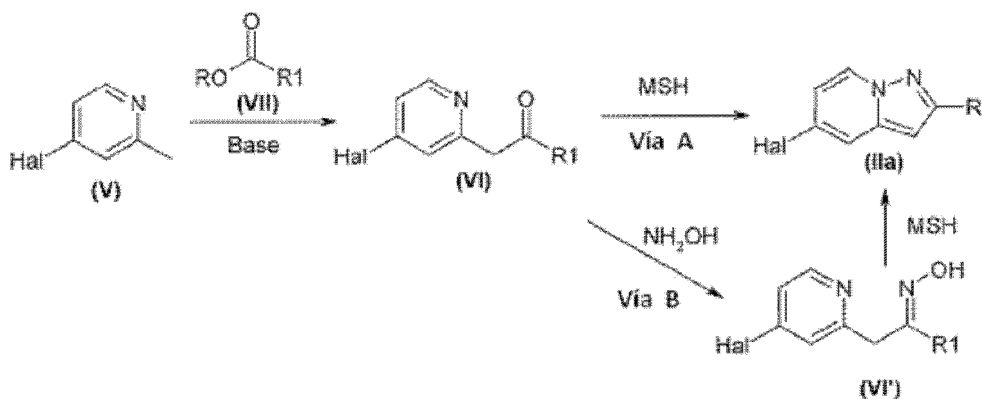


para obtener los compuestos de fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta*, 2001, 84, 3610-3615.

Se pueden preparar también los compuestos de la invención según el esquema 1 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una pirazolopiridina de la fórmula general (II), en la que R1 se define como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y un derivado de la fórmula general (III'), en la que X se define como anteriormente, Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno, o bien un átomo de halógeno si Y representa un derivado de boro, y R5' representa un derivado carbonilado R<sub>2</sub>CO, en el que R2 se define como anteriormente o bien R5' representa un carboxilato de alquilo o un aldehído, para obtener los compuestos de la fórmula general (IV), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

A continuación, se pueden transformar los compuestos de la fórmula general (IV) en compuestos de la fórmula general (I), para los que R4 representa un átomo de hidrógeno, por acción de un derivado organometálico tal como un organomagnesiano, por ejemplo R<sub>3</sub>MgBr en el que R3 se define como anteriormente o por reducción del grupo carbonilo por medio de un hidruro metálico, por ejemplo el borohidruro de sodio o uno de sus derivados, o cualquier otro método conocido por los expertos en la técnica.

Conforme a la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (IIa), según el procedimiento descrito en el esquema 2.



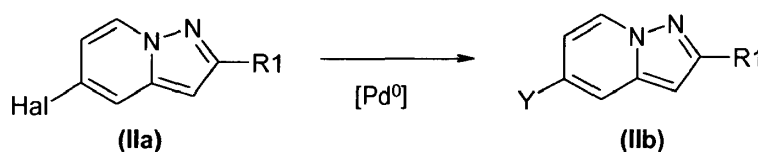
Esquema 2

En el esquema 2 vía A, los compuestos de la fórmula general (IIa) en la que R1 se define como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, se pueden preparar por acción de la O-(mesitilensulfonyl)hidroxilamina (MSH) sobre un compuesto de la fórmula general (VI) en la que R1 y Hal se definen como anteriormente, por ejemplo según el método descrito por Y. Tamura, J.-H. Kim, Y. Miki, H. Hayashi, M. Ikeda, en *J.Het. Chem.*, 1975, 12, 481.

En el esquema 2 vía B, se pueden preparar igualmente los compuestos de la fórmula general (IIa) en la que R1 se define como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno por acción de la O-(mesitilensulfonyl)hidroxilamina sobre una oxima de la fórmula general (VI') en la que R1 y Hal se definen como anteriormente, por ejemplo según el método descrito por Y. Tamura, J.-H. Kim, Y. Miki, H. Hayashi, M. Ikeda, en *J.Het. Chem.*, 1975, 12, 481. Los compuestos (VI') se pueden obtener por la acción de la hidroxilamina sobre los compuestos (VI).

Los compuestos (VI) se pueden obtener a partir de los compuestos (V) por acción de los ésteres de la fórmula general (VII) en la que R1 se define como anteriormente y R representa un grupo alquilo, en presencia de una base fuerte, por ejemplo según el método descrito por K.S. Gudmundsson en *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 5346.

Conforme a la invención, se pueden preparar igualmente los compuestos de la fórmula general (IIb), según el procedimiento descrito en el esquema 3.



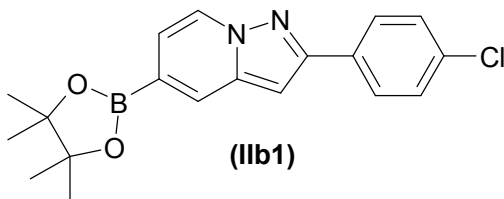
35

Esquema 3

Se pueden preparar los compuestos (IIb) en los que Y representa un derivado de boro según el esquema 3 por una reacción de acoplamiento, por ejemplo del bis(pinacolato)diboro, sobre los compuestos (IIa), catalizada por un metal tal como el paladio según el método descrito por E.F. DiMauro, R.Vitullo, J.Org.Chem., 2006, 71(10), 3959.

- 5 En los esquemas 1, 2 y 3, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, se encuentran disponibles en el comercio o están descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar según los métodos que se describen allí, o que son conocidos por los expertos en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de la fórmula (IIb), especialmente el compuesto de la fórmula (IIb1). Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de la fórmula (I).



- 10 Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

- 15 **Ejemplo 1:** {3-[2-(4-Clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}metanol (compuesto 1 de la tabla)

1.1 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-clorofenil)etanona

- 20 Bajo una corriente de argón, se ponen en un matraz 1,0 g (5,8 mmol) de 4-bromo-2-metilpiridina y 2,14 g (11,6 mmol) de 4-clorobenzoato de etilo y se disuelven en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se enfría a 0 °C y se añaden 12 mL de una disolución de hexametildisilazano de litio (LiHMDS) (1 M en tetrahidrofurano). Después de la adición, se calienta la mezcla a 45 °C durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente, y después se añade agua. A continuación se evapora el tetrahidrofurano a presión reducida y la fase acuosa se extrae tres veces con éter. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y heptano. Se obtienen 1,11 g (62 %) de compuesto.

LC-MS: M+H = 310

- 25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 4,6 (s, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 6H); 7,7 (s, 1H); 7,9 (d, 2H); 8,1 (d, 2H); 8,3 (d, 1H); 8,4 (d, 1H); 15,0 (s, 1H). (relación ceto / enol: 43 / 57).

1.2 O-mesitilensulfonilhidroxilamina

- 30 Se ponen en un matraz 5,00 g (7,52 mmol) de O-(2-mesitilensulfonil)acetohidroxamato de etilo en 3 mL de 1,4-dioxano. Se enfría a 0 °C y se añaden 2 mL (23,20 mmol) de ácido perclórico HClO<sub>4</sub> (al 70 % en agua). Se agita a continuación la mezcla durante 15 minutos a 0 °C y se añade agua helada. Se forma un precipitado que se recoge por filtración, se lava con agua helada y con éter de petróleo frío. Se obtienen 5,26 g de compuesto.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 2,2 (s, 3H); 2,5 (s, 6H); 6,8 (s, 2H); 9,0 (s, 2H). M+H = 216.

1.3 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina

- 35 Se ponen en un matraz 705 mg (3,27 mmol) de O-mesitilensulfonilhidroxilamina (compuesto obtenido según el protocolo descrito en 1.2) y se disuelven en 10 mL de diclorometano. Se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una disolución de 705 mg (2,27 mmol) de 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-clorofenil)etanona (compuesto obtenido según el protocolo descrito en 1.1) en 14 mL de diclorometano. Después de 1 hora de agitación a 0 °C y 6 horas a temperatura ambiente, se añaden a la mezcla de reacción, 150 mg de O-(mesitilensulfonil)hidroxilamina en 3 mL de diclorometano y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después, se añaden de nuevo a la mezcla 300 mg de O-(mesitilensulfonil)hidroxilamina en 1 mL de diclorometano y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. Se forma un precipitado que se elimina por filtración. Después se lava el filtrado sucesivamente con agua, con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 126 mg (18 %) de compuesto.

- 45 LC-MS: M+H = 307

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 7,0 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,0 (s, 1H); 8,1 (d, 2H); 8,7 (d, 1H).

1.4 {3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil]metanol (compuesto n° 1)

Bajo una corriente de argón, se ponen 126 mg (0,41 mmol) de 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina (compuesto obtenido según el protocolo descrito en 1.3), 80 mg (0,53 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico y 24 mg (0,02 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, en un matraz que contiene una mezcla de 4 mL de dimetoxietano y 1 mL de una disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M) previamente desgasificada bajo una corriente de argón. Se calienta la mezcla de reacción a 80 °C durante 6 horas, y después, una vez enfriada, se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo entre acetato de etilo y agua y después se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. El sólido obtenido se tritura con éter etílico, se recoge por filtración y después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 57 mg (41 %) de compuesto.

Punto de fusión (°C) : 161 - 164.

LC-MS: M+H = 335

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 4,6 (d, 2H); 5,3 (t, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (d, 2H); 7,7 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 8,1 (d, 2H); 8,8 (d, 1H).

15 Ejemplo 2: 2-(4-clorofenil)-5-(3-metoximetilfenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina (compuesto 9 de la tabla)

## 2.1 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-clorofenil)etanona

Bajo una corriente de nitrógeno, se ponen en un matraz 5 g (29,07 mmol) de 4-bromo-2-metilpiridina y 11,27 g (61,04 mmol) de 4-clorobenzoato de etilo y se disuelven en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se enfría a 5 °C y se añaden gota a gota 70 mL (70 mmol) de una disolución de hexametildisilazano de litio (1 M en tetrahidrofurano). Después de la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se enfría a 5 °C, y después se añaden progresivamente 100 mL de agua. Se diluye a continuación el medio con 250 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con 100 mL de acetato de etilo. A continuación se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se añaden a continuación al filtrado 15 g de sílice y se concentra a presión reducida. El polvo obtenido se utiliza como depósito sólido para una cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (9/1). Se obtienen 8,4 g (93 %) de compuesto bajo la forma de un polvo amarillo.

LC-MS: M+H = 310

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 4,6 (s, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 6H); 7,7 (s, 1H); 7,9 (d, 2H); 8,1 (d, 2H); 8,3 (d, 1H); 8,4 (d, 1H); 15,0 (s, 1H) (mezcla cetona / enol: 40 / 60).

## 30 2.2 oxima de 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-clorofenil)etanona

Se ponen en un matraz 8,4 g (27,05 mmol) de 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-clorofenil)etanona en 150 mL de etanol. Se añaden 22 mL (272,56 mmol) de piridina y 7,5 g (107,93 mmol) de monohidrócloruro de hidroxilamina. A continuación se agita la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente y después el medio de reacción se concentra a presión reducida hasta la obtención de un sólido amarillo pastoso que se recoge con 400 mL de acetato de etilo y 400 mL de agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 200 mL de acetato de etilo. A continuación se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El filtrado se concentra a presión reducida : Se obtienen 8,1 g (91,9 %) de compuesto bajo la forma de un polvo azul.

LC-MS: M+H = 325

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 4,3 (s, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,75 (m, 2H); 8,35 (d, 1H); 11,65 (s, 1H).

2.3. 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina

Se ponen en un matraz 12,9 g (45,21 mmol) de O-(2-mesitilensulfonil)acetohidroxamato de etilo en 30 mL de 1,4-dioxano. Se enfría a 0 °C y se añaden 13,5 mL (156,60 mmol) de ácido perclórico (al 70 % en agua). Se añaden a continuación 10 mL de 1,4-dioxano y después se agita el medio vigorosamente durante 2 h 30 min a 0 °C. A continuación se vierte el medio en 350 mL de agua helada. Se deja el medio a unos 0 °C durante 10 minutos y después se recupera por filtración sobre vidrio sinterizado el sólido blanco formado (no se debe secar totalmente, el producto es potencialmente explosivo en estado seco). El sólido blanco pastoso obtenido se lava con 350 mL de agua helada y después se recoge con 250 mL de 1,2-dicloroetano y 150 mL de salmuera enfriada a unos 5 °C. Se recupera la fase orgánica que se filtra sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®). Se recupera el filtrado que se añade gota a gota sobre una disolución enfriada a unos 0 °C de 8,1 g (24,88 mmol) de oxima de 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-clorofenil)etanona (compuesto obtenido en la etapa 2.2) en 150 mL de 1,2-dicloroetano.

Después de la adición, se deja que vuelva la reacción a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Se añaden a continuación sucesivamente al medio 250 mL de diclorometano, 200 mL de agua y 100 mL de una disolución acuosa NaOH (1 N). Se deja en agitación y después se decanta. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 2 veces con 200 mL de diclorometano. A continuación se reúnen las fases orgánicas, se filtran sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®) y después se mezclan con 15 g de sílice. A continuación se concentra el filtrado a presión reducida: se obtiene un polvo marrón que se utiliza como depósito sólido para una cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano (1/1). Se obtienen 5,8 g (75 %) de compuesto bajo la forma de un sólido algodonoso ligeramente amarillo.

LC-MS: M+H = 307

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 7,0 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,0 (s, 1H); 8,1 (d, 2H); 8,7 (d, 1H).

2.4. 2-(4-clorofenil)-5-(3-metoximetilfenil)pirazolo[1,5-α]piridina (compuesto n° 9)

15 Se ponen en un reactor que contiene 5 mL de una mezcla de THF-agua (9/1), 150 mg (0,49 mmol) de 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-α]piridina, obtenida según el protocolo descrito en los ejemplos 1.3 o 2.3, 0,900 g (0,54 mmol) de ácido 3-metoximetilfenilborónico, 0,475 g (1,46 mmol) de carbonato de cesio y 0,04 g (0,05 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). El medio se mantiene a 70 °C durante 2 horas y después se vuelve a temperatura ambiente. Se diluye el medio a continuación con 40 mL de diclorometano y 40 mL de agua. Se filtra el medio sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®) y se añaden 2 g de sílice al filtrado obtenido. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (7/3). Se obtienen 0,14 g (82 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo amarillo claro.

20 g (82 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo amarillo claro.

Punto de fusión (°C) : 130-132.

LC-MS: M+H = 349

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 3,35 (s, 3H); 4,55 (s, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,80 (m, 2H); 8,05 (m, 3H); 8,80 (d, 1H).

25 Ejemplo 3: {4-[2-(4-Clorofenil)pirazolo[1,5-α]piridin-5-il]fenil}metanol (compuesto 10 de la tabla)

30 Se ponen 300 mg (0,98 mmol) de 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-α]piridina (compuesto obtenido según el protocolo descrito en los ejemplos 1.3 o 2.3), 180 mg (1,18 mmol) de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico, 975 mg (2,99 mmol) de carbonato de cesio y 85 mg (0,10 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en un tubo reactor que contiene 5 mL de una mezcla de THF-agua (9-1). Se calienta la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 horas, y después se vuelve a temperatura ambiente. Se diluye entonces el medio de reacción con 50 mL de agua y 50 mL de diclorometano y después se filtra sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®). Se añaden 2 g de sílice al filtrado antes de concentrarlo a presión reducida. El polvo marrón obtenido se utiliza como depósito sólido para una cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (7/3). Se obtienen 262 mg (80 %) de compuesto bajo la forma de un polvo gris.

35 Punto de fusión (°C) : 214-216.

LC-MS: M+H = 335

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 4,60 (d, 2H); 5,30 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 8,05 (m, 3H); 8,80 (d, 1H).

Ejemplo 4: {2-[2-(4-Clorofenil)pirazolo[1,5-α]piridin-5-il]fenil}metanol (compuesto 11 de la tabla)

40 Se procede según el modo operatorio descrito en el ejemplo 3. A partir de 0,3 g (0,98 mmol) de 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-α]piridina, obtenida según el protocolo descrito en los ejemplos 1.3 o 2.3, 0,18 mg (1,18 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilborónico, 0,975 g (2,99 mmol) de carbonato de cesio, 0,085 g (0,10 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y 5 mL de una mezcla de THF-agua (9/1) y después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (7/3), se obtienen 0,303 g (92 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

45 producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión (°C) : 144-146.

LC-MS: M+H = 335

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 4,50 (d, 2H); 5,25 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); de 7,40 a 7,50 (m, 3H); de 7,55 a 7,65 (m, 3H); 7,75 (s, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,75 (d, 1H).



Ejemplo 5: {3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}metanol (compuesto 6 de la tabla)

#### 5.1 2-(4-Bromopiridin-2-il)-1-(4-fluorofenil)etanona

Bajo una corriente de nitrógeno, se ponen en un matraz 5,0 g (29,07 mmol) de 4-bromo-2-picolina y 10,2 g (60,95 mmol) de 4-fluorobenzoato de etilo y se disuelven en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se enfría a 0 °C y se añaden gota a gota 70 mL (70 mmol) de una disolución de hexametilidisilazano de litio (1 M en tetrahidrofurano). Después de la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se enfría a 5 °C, y después se añaden progresivamente 100 mL de agua. Se diluye a continuación el medio con 250 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con 100 mL de acetato de etilo. A continuación se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se añaden a continuación al filtrado 15 g de sílice, se agita y después se concentra a presión reducida. El polvo obtenido se utiliza como depósito sólido para una cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (9/1). Se obtienen 7,5 g (88 %) de compuesto bajo la forma de un polvo amarillo.

LC-MS: M+H = 294 (relación cetona / enol: 43 / 57)

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 4,56 (s, 2H); 6,34 (s, 1H); de 7,23 a 7,40 (m, 5H); 7,53 (d, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,70 (d, 1H); de 7,81 a 7,92 (m, 2H); de 8,04 a 8,16 (m, 2H); 8,29 (d, 1H); 8,37 (d, 1H); 15,0 (s, 1H).

#### 5.2 oxima de 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-fluorofenil)etanona

Se ponen en un matraz que contiene 100 mL de etanol absoluto, 7,5 g (24,26 mmol) de 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-fluorofenil)etanona. Se añaden 20 mL (247,78 mmol) de piridina y 7,08 g (101,88 mmol) de monohidrocloreto de hidroxilamina antes de dejar en agitación el medio durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se evapora el etanol en vacío y el residuo obtenido se recoge con 250 mL de agua y 250 mL de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, y después se extrae la fase acuosa 5 veces con 150 mL de acetato de etilo. A continuación se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. Se obtienen 7,82 g de compuesto.

LC-MS: M+H = 309

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm): 4,26 (s, 2H); 7,19 (t, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,75 (m, 2H); 8,33 (d, 1H); 11,50 (s, 1H). (obtención de la oxima (E)).

#### 5.3 5-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina

Se ponen en un matraz 7,82 g (25,50 mmol) de oxima de 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(4-fluorofenil)etanona y se disuelven en 400 mL de 1,2-dicloroetano. Una disolución de O-(mesitilensulfonil)hidroxilamina (0,27 M en 1,2-dicloroetano - compuesto obtenido según el protocolo descrito en 1.3) se añade gota a gota al medio enfriado a unos 0 °C. Después de la adición, se agita el medio a temperatura ambiente durante 1 h 30 min. A continuación se diluye el medio con 200 mL de agua y 200 mL de una disolución de sosa (1 N). Se agita el medio bifásico y después se decanta. Se separa la fase orgánica, y después se extrae la fase acuosa 4 veces con 200 mL de diclorometano. A continuación se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se añaden a continuación al filtrado 15 g de sílice y después se concentra a presión reducida. El polvo obtenido se utiliza como depósito sólido para una cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano y diclorometano (1/1). Se obtienen 5,06 g (68 %) de compuesto bajo la forma de un polvo algodonoso blanco.

LC-MS: M+H = 291

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm): de 7,00 a 7,10 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 8,05 (m, 3H); 8,70 (d, 1H).

#### 5.4 {3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}metanol (compuesto n° 6)

Se procede según el método operatorio descrito en el ejemplo 3 a partir de 0,300 g (1,03 mmol) de 5-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina, obtenida en la etapa 5.3, 0,190 g (1,25 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico, 1,00 g (3,07 mmol) de carbonato de cesio, 0,085 g (0,10 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) y 5 mL de una mezcla de THF-agua (9/1) y después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (7/3), se obtienen 0,245 g (74 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión (°C) : 141-143.

LC-MS: M+H= 319

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 4,65 (d, 2H); 5,30 (t, 1H); 7,10 (s, 1H); de 7,25 a 7,40 (m, 4H); 7,50 (m, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,05 (t, 2H); 8,80 (d, 1H).

Ejemplo 6: 1-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}etanol (compuesto 3 de la tabla)

6.1 3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]benzaldehído

Bajo una corriente de nitrógeno, se introducen 0,300 g (0,98 mmol) de 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina obtenida según el protocolo descrito en los ejemplos 1.3 o 2.3, 0,292 g (1,95 mmol) de ácido 3-formilfenilborónico, 0,94 g (2,88 mmol) de carbonato de cesio en 5 mL de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y agua. Se añaden 0,08 g (0,10 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y se calienta el medio a 70 °C durante 2 horas. A continuación se vuelve a poner el medio a temperatura ambiente y después se diluye con diclorometano y agua. Se filtra el medio sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®) y se recupera la fase orgánica a la que se añaden 2 g de sílice. Después de evaporación del disolvente, se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (9/1). Se obtienen 0,302 g (93 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo amarillo.

Punto de fusión (°C) : 152-154

LC-MS: M+H = 333

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 7,2 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,75 (t, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,85 (d, 1H); 10,15 (s, 1H). 6.2 1-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}etanol (compuesto 3 de la tabla)

Bajo una corriente de nitrógeno, se ponen en disolución en 8 mL de tetrahidrofurano, 0,085 g (0,26 mmol) de 3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]benzaldehído. Se enfría el medio a 5 °C antes de la adición lenta de una disolución de 0,30 mL (0,90 mmol) de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter etílico). A continuación se agita el medio a temperatura ambiente durante 2 horas. Se neutraliza añadiendo en frío y gota a gota una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después se diluye con acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y después se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (por depósito sólido) eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2). Se obtienen 0,048 g (53 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión (°C) : 93-95.

LC-MS: M+H = 349

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 1,45 (d, 3H); 4,85 (m, 1H); 5,25 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,05 (m, 3H); 8,80 (d, 1H).

Ejemplo 7: 1-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}ciclopropilmetanol (compuesto 4 de la tabla)

Se procede siguiendo el modo operatorio descrito en la etapa 6.2. A partir de 0,15 g (0,45 mmol) de 3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]benzaldehído obtenido según el procedimiento descrito en 6.1, en disolución en 8 mL de tetrahidrofurano, y después de la adición de una disolución de 1,80 mL (0,9 mmol) de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano) y después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2), se obtienen 0,1 g (59 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo beige.

Punto de fusión (°C) : 141-143.

LC-MS: M+H = 375

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 0,45 (m, 4H); 1,15 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 5,25 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,10 (d, 2H); 8,80 (d, 1H).

Ejemplo 8: 1-{3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]fenil}etanol (compuesto 8 de la tabla)

8.1 3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-5-il]benzaldehído

Bajo una corriente de nitrógeno se introducen 0,200 g (0,69 mmol) de 5-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina obtenida en la etapa 5.3, 0,125 g (0,83 mmol) de ácido 3-formilfenilborónico, 0,670 g (2,06 mmol) de carbonato de cesio, en 5 ml de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y agua. Se añaden 0,055 g (0,07 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y se calienta el medio a 70 °C durante 3 horas. A continuación se vuelven a añadir 0,063 g (0,42 mmol) de ácido 3-formilfenilborónico, 0,335 g (1,03 mmol) de carbonato de cesio y 0,028 g (0,03 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) dejando en agitación a 70 °C durante 4 h. A continuación se vuelve a poner el medio a temperatura ambiente y después se diluye con diclorometano y agua. Se filtra el medio bifásico sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®) y se recupera la fase orgánica a la que se añaden 1,2 g de sílice. Después de evaporación del disolvente, se purifica el

residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2). Se obtienen 0,175 g (80 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

LC-MS: M+H = 317

5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 7,15 (s, 1H); de 7,30 a 7,37 (m, 3H); 7,77 (t, 1H); 7,98 (m, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,15 (m, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,82 (d, 1H); 10,15 (s, 1H).

8.2 1-[3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-α]piridin-5-il]fenil]etanol (compuesto 8 de la tabla)

10 Bajo una corriente de nitrógeno, se ponen en disolución en 10 mL de tetrahidrofurano, 0,072 g (0,23 mmol) de 3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-α]piridin-5-il]benzaldehído. Se enfría el medio a 0 °C para adición lenta de una disolución de 0,23 mL (0,68 mmol) de bromuro de metilmagnesio (3M en éter etílico). A continuación se vuelve a poner el medio a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora 30 minutos. Se neutraliza añadiendo en frío y gota a gota una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después se diluye con diclorometano y agua. Se ajusta el pH del medio a 9-10 por adición de una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se filtra el medio sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®), se recupera la fase orgánica y se concentra a presión reducida después de haber añadido 0,8 g de sílice. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo el depósito sólido con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2). Se obtienen 0,056 g (74 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión (°C): 132-134.

LC-MS: M+H = 333

20 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm): 1,42 (d, 3H); 4,85 (q, 1H); 5,25 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,34 (m, 2H); de 7,40 a 7,50 (m, 2H); 7,69 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,75 (d, 1H).

Ejemplo 9: 2-[3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil]propan-2-ol (compuesto 2 de la tabla)

9.1 3-[2-(4-Clorofenil)pirazolo[1,5-α]piridin-5-il]benzoato de metilo

25 Se procede según el modo operatorio descrito en el ejemplo 3. A partir de 1,5 g (4,88 mmol) de 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-α]piridina, obtenida según el protocolo descrito en los ejemplos 1.3 o 2.3, 1,05 mg (5,83 mmol) de ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico, 4,6 g (14,61 mmol) de carbonato de cesio, 0,400 g (0,49 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y 20 mL de una mezcla de THF-agua (9/1) y después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (9/1), se obtienen 1,6 g (90 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco amarillento.

Punto de fusión (°C): 180-182

30 LC-MS: M+H = 363

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 3,95 (s, 3H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,70 (t, 1H); de 8,00 a 8,20 (m, 5H); 8,35 (s, 1H); 8,85 (d, 1H).

9.2 2-[3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-α]piridin-5-il]fenil]propan-2-ol (compuesto n°2)

35 Bajo una corriente de nitrógeno se ponen en disolución en 8 mL de tetrahidrofurano, 0,13 g (0,36 mmol) de 3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzoato de metilo. Se enfría el medio a 0 °C para adición lenta de una disolución de 0,6 mL (1,80 mmol) de bromuro de metilmagnesio (3M en éter etílico). A continuación se vuelve a poner el medio a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se neutraliza añadiendo en frío y gota a gota una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después se diluye el medio con 50 mL de diclorometano y 50 mL de agua. Se filtra el medio sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®), se recupera la fase orgánica y se concentra a presión reducida después de haber añadido 0,4 g de sílice. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo el depósito sólido con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2). Se obtienen 0,08 g (61 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión (°C): 159-161.

LC-MS: M+H = 363

45 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 1,50 (s, 6H); 5,10 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,00 (m, 1H); 8,05 (m, 2H); 8,80 (d, 1H).

Ejemplo 10: 2-[3-[2-(4-Fluorofenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil]propan-2-ol (compuesto 7 de la tabla)

10.1 3-[2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-α]piridin-5-il]benzoato de metilo

5 Bajo una corriente de nitrógeno se introducen 0,400 g (1,37 mmol) de 5-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina obtenida en la etapa 5.3, se añaden 0,300 g (1,67 mmol) de ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico, 1,330 g (4,08 mmol) de carbonato de cesio, en 5 ml de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y agua. Se añaden 0,11 g (0,13 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y se calienta el medio a 70 °C durante 4 horas. A continuación se vuelve a poner el medio a temperatura ambiente y después se diluye con 40 mL de diclorometano y 40 mL de agua. A continuación se filtra el medio sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®), se recupera la fase orgánica y se concentra a presión reducida después de haber añadido 2 g de sílice. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (9/1). Se obtienen 0,340 g (71 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

10 LC-MS: M+H = 347

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 3,95 (s, 3H); 7,15 (s, 1H); de 7,30 a 7,40 (m, 3H); 7,70 (t, 1H); de 8,00 a 8,15 (m, 5H); 8,35 (s, 1H); 8,80 (d, 1H).

10.2. 2-{3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}propan-2-ol (compuesto n°7)

15 Bajo una corriente de nitrógeno, se ponen en disolución en 15 mL de tetrahidrofurano, 0,200 g (0,58 mmol) de 3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]benzoato de metilo. Se enfría el medio a 5 °C para adición lenta de una disolución de 1 mL (3,00 mmol) de bromuro de metilmagnesio (3M en éter etílico). A continuación se vuelve a poner el medio a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se neutraliza añadiendo en frío y gota a gota 10 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después se diluye con 100 mL de diclorometano y 100 mL de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con 50 mL de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se filtran sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®) y se concentran en vacío después de haber añadido 2 g de sílice. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo el depósito sólido con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (7/3). Se obtienen 0,165 g (82 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión (°C): 162-164.

25 LC-MS: M+H = 347

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 1,50 (s, 6H); 5,10 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,35 (t, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,10 (t, 2H); 8,80 (d, 1H).

Ejemplo 11: {3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol (compuesto 5 de la tabla)

11.1. 3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2,6-difluorobenzaldehído

30 Bajo una corriente de nitrógeno se introducen 0,200 g (0,65 mmol) de 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina obtenida según el protocolo descrito en los ejemplos 1.3 o 2.3, 0,145 g (0,78 mmol) de ácido 2,4-difluoro-3-formilfenilborónico, 0,640 g (1,96 mmol) de carbonato de cesio, en 5 mL de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y agua. Se añaden 0,055 g (0,07 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y se calienta el medio a 60 °C durante 2 horas. A continuación se vuelve a poner el medio a temperatura ambiente y después se diluye con 50 mL de diclorometano y 50 mL de agua. Se recupera la fase orgánica que se filtra sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®). Se añaden 1,8 g de sílice al filtrado recuperado y después se concentra a presión reducida. El polvo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2). Se obtienen 0,195 g (81 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

40 Punto de fusión (°C): 187-189

LC-MS: M+H = 369

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 7,15 (d, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,10 (m, 3H); 8,85 (d, 1H); 10,35 (s, 1H).

11.2. {3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol (compuesto n°5)

45 A una disolución de 0,135 g (0,37 mmol) de 3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2,6-difluorobenzaldehído en 10 mL de una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (1-1) enfriada a aproximadamente 5 °C, se añaden en porciones 0,040 g (1,06 mmol) de borohidruro de sodio. Se agita el medio durante 1 hora a temperatura ambiente y después se enfría a 5 °C y después se hidroliza por adición gota a gota de 10 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 10 mL de agua. Se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se recoge con 50 mL de diclorometano y 50 mL de agua. A continuación se filtra el medio sobre un cartucho hidrófobo (columna de extracción líquido/líquido 70 mL, Radleys®), se recupera la fase orgánica y se concentra a presión reducida después de haber añadido 1 g de sílice. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2). Se obtienen 0,065 g (48 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión (°C): 190-192.

LC-MS: M+H = 371

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 4,60 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,80 (d, 1H).

5 Ejemplo 12: 6-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]indan-1-ol (compuesto 12 de la tabla)

12.1. 2-(4-clorofenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

10 Se ponen en 2 reactores de microondas, 1,75 g (5,69 mmol) de 5-bromo-2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina, 1,73 g (6,82 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 1,67 g (17,03 mmol) de acetato de potasio en 15 mL de 1,4-dioxano. Se añaden entonces 930 mg (0,57 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y se irradian los 2 medios a 140 °C durante 20 minutos cada uno.

15 Se mezclan entonces los 2 medios de reacción y después se diluyen con 300 mL de diclorometano y 200 mL de agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 3 veces con 200 mL de diclorometano. A continuación se reúnen las fases orgánicas, y después se añaden 10 g de sílice a la disolución obtenida antes de concentrarla a presión reducida: se obtiene un polvo negro que se utiliza como depósito sólido para una cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (9/1). Se obtienen 3,0 g (74 %) de compuesto bajo la forma de un sólido anaranjado.

LC-MS: M+H = 355 (degradación del producto, formación de ácido borónico M+H= 273) RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 1,35 (s, 12H); 7,0 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 8,0 (m, 3H); 8,1 (d, 2H); 8,7 (d, 1H).

12.2. 6-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]indanona

20 Se procede según el modo operatorio descrito en el ejemplo 3. A partir de 0,2 g (0,56 mmol) de 2-(4-clorofenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina, obtenida en la etapa 15.1, 0,24 mg (1,14 mmol) de 6-bromo-1-indanona, 0,55 g (1,69 mmol) de carbonato de cesio, 0,046 g (0,06 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y 5 mL de una mezcla de THF-agua (9/1) y después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2), se obtienen 0,127 g (62 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo amarillo.

LC-MS: M+H = 359

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 2,72 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); de 8,05 a 8,20 (m, 5H); 8,80 (d, 1H).

12.3. 6-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]indan-1-ol (compuesto n°12)

30 A una disolución de 0,12 g (0,33 mmol) de 6-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]indanona en 16 mL de una mezcla 1/1 de metanol y tetrahidrofurano, enfriada a aproximadamente 5 °C, se añaden en porciones 0,040 g (1,06 mmol) de borohidruro de sodio. El medio se agita 2 horas a 70 °C, después se enfría a 0 °C, después se hidroliza por adición gota a gota de 10 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. A continuación, el medio se diluye con 50 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua. Se recupera la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 30 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por depósito sólido en cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8/2). Se obtienen 0,080 g (66 %) del producto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión (°C): 181-183.

40 LC-MS: M+H = 361

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 1,9 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,30 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,05 (m, 2H); 8,80 (d, 1H).

Las tablas siguientes ilustran las estructuras químicas de fórmula general (I) (tabla 1) y las características fisicoquímicas (tabla 2) de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

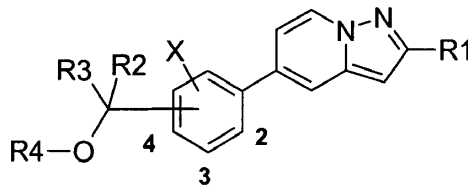
45 En estas tablas:

- la columna « Posición » informa sobre la posición de sustitución del grupo




sobre el núcleo fenilo (2, 3 ó 4);

- Ph significa fenilo;
- la columna « PF » indica los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C).



5 Tabla 1

N.º	R1	Posición	R2	R4	R3	X
1	4-Cl-Ph	3	H	H	H	H
2	4-Cl-Ph	3	CH3	H	CH3	H
3	4-Cl-Ph	3	CH3	H	H	H
4	4-Cl-Ph	3		H	H	H
5	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2,4-(F) <sub>2</sub>
6	4-F-Ph	3	H	H	H	H
7	4-F-Ph	3	CH3	H	CH3	H
8	4-F-Ph	3	CH3	H	H	H
9	4-Cl-Ph	3	H	CH3	H	H
10	4-Cl-Ph	4	H	H	H	H
11	4-Cl-Ph	2	H	H	H	H
12	4-Cl-Ph	3	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -*	

\*Para el compuesto 12, X está en la posición 4.

Tabla 2

Nº	PF	RMN / [M+H]
1	161-164 °C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ en ppm): 4,6 (d, 2H); 5,3 (t, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (d, 2H); 7,7 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 8,1 (d, 2H); 8,8 (d, 1H); M+H = 335.
2	159-161°C.	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 1,50 (s, 6H); 5,10 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,00 (m, 1H); 8,05 (m, 2H); 8,80 (d, 1H); M+H = 363
3	93-95°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 1,45 (d, 3H); 4,85 (m, 1H); 5,25 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,05 (m, 3H); 8,80 (d, 1H); M+H = 349
4	141-143°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 0,45 (m, 4H); 1,15 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 5,25 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,10 (d, 2H); 8,80 (d, 1H); M+H = 375
5	190-192°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 4,60 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,80 (d, 1H); M+H = 371
6	141-	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 4,65 (d, 2H); 5,30 (t, 1H); 7,10 (s, 1H); de 7,25 a 7,40 (m, 4H); 7,50 (m, 1H);

N°	PF	RMN / [M+H]
	143°C	7,70 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,05 (t, 2H); 8,80 (d, 1H); M+H= 319
7	162-164°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 1,50 (s, 6H); 5,10 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,35 (t, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,10 (t, 2H); 8,80 (d, 1H); M+H = 347
8	132-134°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 1,42 (d, 3H); 4,85 (q, 1H); 5,25 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,34 (m, 2H); de 7,40 a 7,50 (m, 2H); 7,69 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,75 (d, 1H); M+H = 333.
9	130-132°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 3,35 (s, 3H); 4,55 (s, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,80 (m, 2H); 8,05 (m, 3H); 8,80 (d, 1H); M+H = 349
10	214-216°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 4,60 (d, 2H); 5,30 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 8,05 (m, 3H); 8,80 (d, 1H); M+H = 335
11	144-146°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 4,50 (d, 2H); 5,25 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); de 7,40 a 7,50 (m, 3H); de 7,55 a 7,65 (m, 3H); 7,75 (s, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,75 (d, 1H); M+H = 335
12	181-183°C	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO) δ (ppm): 1,9 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 5,30 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,05 (m, 2H); 8,80 (d, 1H); M+H = 361

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto modulador sobre NOT.

Evaluación de la actividad in vitro sobre células N2A

- 5 Se ha evaluado la actividad de los compuestos según la invención sobre una línea celular (N2A) que expresa de manera endógena el receptor de ratón Nurr1 y que está transfectada de manera estable con el elemento de respuesta que une NOT (NBRE) acoplado con el gen indicador luciferasa. Los ensayos se han realizado según el modo operatorio descrito más adelante.

- 10 La línea celular Neuro-2A proviene de una fuente comercial estándar (ATCC). El clon Neuro-2A se ha obtenido a partir de un tumor espontáneo proveniente de una cepa de ratón A albino por R.J Klebe et al. Esta línea Neuro-2A se transfecta de manera estable con 8NBRE-luciferasa. Las células N2A-8NBRE se cultivan hasta la confluencia en frascos de cultivo de 75 cm<sup>2</sup> que contienen DMEM suplementado con 10% de suero fetal de ternera, 4,5 g/L de glucosa y 0,4 mg/ml de Geneticina. Después de una semana de cultivo, las células se recuperan mediante tripsina al 0,25 % durante 30 segundos, después se vuelven a poner en suspensión en DMEM sin rojo de fenol que contiene 4,5 g/L de glucosa y 10 % de suero deslipidizado Hyclone y se depositan en placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente. Las células se depositan a razón de 60.000 por pocillo en 75 µL durante 24 horas antes de la adición de los productos. Los productos se aplican en 25 µL y se incuban durante 24 horas adicionales. El día de la determinación, se añade a cada pocillo un volumen equivalente (100 µL) de Steadylite y se esperan 30 minutos para obtener una lisis completa de las células y la producción máxima de la señal. Las placas se miden a continuación en un contador de luminiscencia para microplacas después de haber sido selladas con una película adhesiva. Los productos se preparan en forma de disolución madre a 10<sup>-2</sup> M, y se diluyen en DMSO al 100 %. Cada concentración de producto se diluye previamente en el medio de cultivo antes de la incubación con las células, conteniendo así 0,625 % final de DMSO.

Los mejores compuestos tienen una CE50 comprendida entre 0,1 nM y 10 µM.

- 25 Por ejemplo, los compuestos n° 1, 11 y 12 han mostrado una CE50 de 0,2; 1,7 y 164 nM respectivamente.

Parece pues que los compuestos según la invención tienen un efecto modulador de NOT.

Los compuestos de la presente invención tienen igualmente todas las propiedades requeridas para el desarrollo de un medicamento, especialmente un perfil mejorado de actividad y de seguridad.

- 30 Los compuestos según la invención se pueden utilizar por tanto para la preparación de medicamentos para su aplicación en terapéutica en el tratamiento o en la prevención de enfermedades que implican a los receptores NOT.

Por lo tanto, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer,

5 tauopatías (por ejemplo, parálisis progresiva supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick); traumatismos cerebrales como la isquemia y traumatismos craneales y la epilepsia; enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención y de hiperactividad ; las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, como la esclerosis en placas, encefalitis, mielitis y encefalomiелitis y otras enfermedades inflamatorias como las patologías vasculares, aterosclerosis, inflamaciones de las articulaciones, artrosis, artritis reumatoide; osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades inflamatorias alérgicas tales como el asma, las enfermedades auto-inmunes como la diabetes de tipo 1, lupus, esclerodermia, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmuno-mediadas; la osteoporosis; los cánceres.

10 Estos compuestos también se podrían utilizar como tratamiento asociado en los injertos y/o trasplantes de células madres.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el profesional.

20 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

25 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

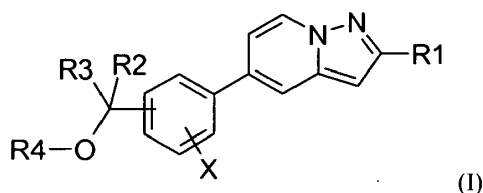
30 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

35 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



en la que:

5 R<sub>1</sub> representa:

un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, hidroxil-alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CHO, COOH, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NRcC(O)ORe, NRcSO<sub>2</sub>Re,

10 X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo,

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno de otro,

15 un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo Rf;

un grupo CHO, COOH,

X y R<sub>3</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan, un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;

20 R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo;

o Ra y Rb forman junto con el átomo de nitrógeno que les porta un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, azepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, homopiperazino,

25 estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o aril-alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Rc y Rd representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo;

o Rc y Rd forman juntos un grupo alquileno(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>);

Re representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo;

30 o Rc y Re forman juntos un grupo alquileno(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>);

Rf representa un grupo hidroxilo, un grupo oxo, CHO o COOH,

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo sustituido con un halógeno;

35 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sub>4</sub> representa un hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X representa uno o varios átomos de hidrógeno o de halógeno, o X y R<sub>3</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan, un ciclo carbonado de 5 átomos de carbono;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

3. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo sustituido con un cloro o un flúor;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un metilo, o un grupo ciclopropilo ;

5 R<sub>4</sub> representa un hidrógeno o un grupo metilo;

X representa uno o varios átomos de hidrógeno o de flúor, o X y R<sub>3</sub> pueden formar junto con los átomos de carbono que los portan y con el ciclo benzocondensado, un grupo indano,

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

4. Compuestos

- 10 {3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}metanol  
 2-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}propan-2-ol  
 1-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}etanol  
 1-{3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}ciclopropilmetanol  
 {3-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]-2,6-difluorofenil}metanol

- 15 {3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}metanol  
 2-{3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}propan-2-ol  
 1-{3-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}etanol  
 2-(4-clorofenil)-5-(3-metoximetilfenil)pirazolo[1,5-a]piridina  
 {4-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}metanol

- 20 {2-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]fenil}metanol  
 6-[2-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]indan-1-ol

5. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.

25 6. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades neurodegenerativas.

30 8. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los traumatismos cerebrales y de la epilepsia.

9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades psiquiátricas.

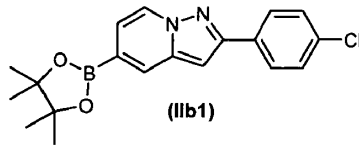
35 10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades inflamatorias.

11. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la osteoporosis y de los cánceres.

40 12. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Alzheimer, de las tauopatías, de la esclerosis en placas.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad.

14. Compuesto de la fórmula (IIb1)



15. Utilización del compuesto según la reivindicación 14, para la síntesis de productos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

5