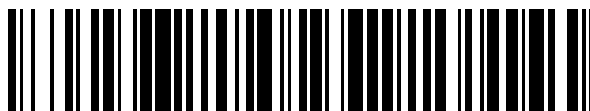


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 518**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2013 PCT/EP2013/053427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13124341**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2013 E 13709789 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 2817309**

54 Título: **Pirazolo[1,5-a]piridinas sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos**

30 Prioridad:

21.02.2012 EP 12382058

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

25.10.2018

73 Titular/es:

**ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)
Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta
08038 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DIAZ FERNANDEZ, JOSÉ LUIS y
CUBERES ALTISENT, Mª ROSA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 687 518 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

Pirazolo[1,5-a]piridinas sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva pirazolo[1,5-a]piridina sustituida que tiene una gran afinidad por los receptores sigma, especialmente el receptor sigma-1, así como al procedimiento de preparación de la misma, a las composiciones que la comprenden, y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha recibido una gran ayuda en los últimos años por el mejor entendimiento de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos estimulantes cardíacos, alucinógenos y disfóricos de los opioides. A partir de estudios de la biología y función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette

15 y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. y col., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando de receptores sigma conocido 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 afinidad preferente por los isómeros dextrógiros de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también para algunos narcolépticos tales como haloperidol.

20 “El receptor o receptores sigma” tal como se usa en esta solicitud se conoce o conocen bien y se define o definen usando la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores opioides, de NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores hormonales o de neurotransmisores conocidas (G. Ronsisvalle y col. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

25 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden discriminarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoadictivos. El SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio de sigma 1 (σ -1), y tiene afinidad micromolar por el sitio de sigma 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

30 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovario, testículo, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tracto gastrointestinal) así como en el desarrollo embrionario desde sus fases más tempranas, y está implicado aparentemente en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos productos farmacéuticos, tal como por SKF-10047, (+)pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con la analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser y col. (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. y col., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74: 211-218].

40 El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes en una nueva ruta de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta ruta parece consistir en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de señalización para células normales y/o en la inducción de apoptosis.

45 Los agonistas de los receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión de ARNm de la glicoproteína-p, de manera que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que los agonistas de receptores sigma-2 inducen apoptosis en líneas celulares de tumor de mama resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Por tanto, los agonistas de receptores sigma-2 pueden usarse como agentes antineoplásicos a dosis que inducen apoptosis o en dosis inferiores a las tóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo el uso de dosis menores del agente antineoplásico y reduciendo considerablemente sus efectos adversos.

55 Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden prevenir los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurotóxicos típicos. De hecho, se ha descubierto que los antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos debilitantes de la discinesia retardada que aparece en pacientes debido al tratamiento prolongado de la psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los

receptores sigma-2 también parecen desempeñar un papel en determinados trastornos degenerativos en los que podría ser útil el bloqueo de estos receptores.

No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por sitios sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, la respuesta de neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. y col. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de estudios implican que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado los fármacos que se notificó que eran ligandos sigma selectivos, como antipsicóticos (Hanner, M. y col. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas endocrino e inmunitario ha sugerido una probabilidad de que pueda servir como vínculo entre los tres sistemas.

En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a hallar ligandos selectivos. Se han notificado diferentes ligandos de receptores sigma.

Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 2007/098 961 describe derivados de 4,5,6,7 tetrahidrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

También se dieron a conocer derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] en el documento EP 1 847 542 así como derivados de pirazol (documento EP 1 634 873) con actividad farmacológica sobre los receptores sigma.

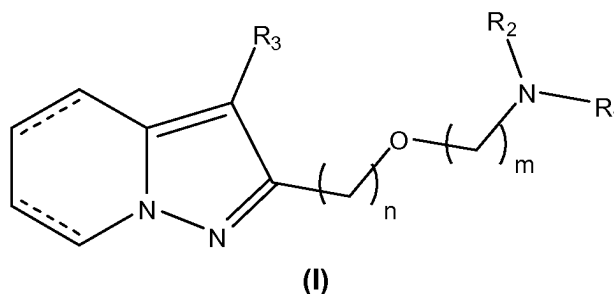
El documento WO 2009/071657 también notifica compuestos triazólicos tricíclicos que tienen buena actividad hacia los receptores sigma.

Aunque, se ha desvelado alguna pirazolo[1,5-a]piridina en la técnica anterior, tales como por ejemplo, en el documento WO 2008/113 559, la presente invención desvela pirazolo[1,5-a]piridinas novedosas. Además, no hay ninguna técnica anterior que sugiera que las pirazolo[1,5-a]piridinas puedan ser activas hacia los receptores sigma.

No obstante, aún existe una necesidad de hallar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Sumario de la invención

La presente invención desvela compuestos novedosos con gran afinidad hacia los receptores sigma que podrían usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con sigma. Específicamente, es un objeto de la presente invención la pirazolo[1,5-a]piridina sustituida novedosa de fórmula general (I):



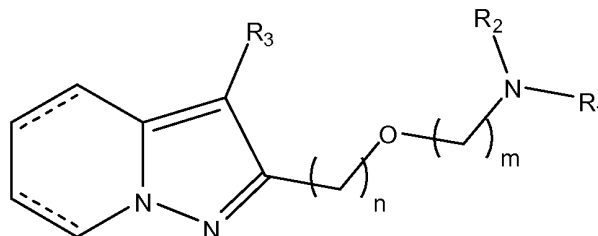
Otro objeto de la invención son los diferentes procedimientos de preparación de compuestos de fórmula general (I). También se desvela el uso de tales compuestos de fórmula general (I) para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por receptores sigma, especialmente enfermedades o afecciones mediadas por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma para los que los compuestos de la invención son eficaces, pueden citarse diarrea, trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de atención, memoria y aprendizaje, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, drogadicción y adicción a sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes. Los compuestos de la invención son muy buenos y son especialmente eficaces para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

También es un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adaptarse con el fin de administrarse mediante cualquier vía de administración, ya

sea por vía oral o por vía parenteral, tales como por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede adaptarse para la aplicación sistémica o tópica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

5 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere en primer lugar a un compuesto de fórmula general (I):

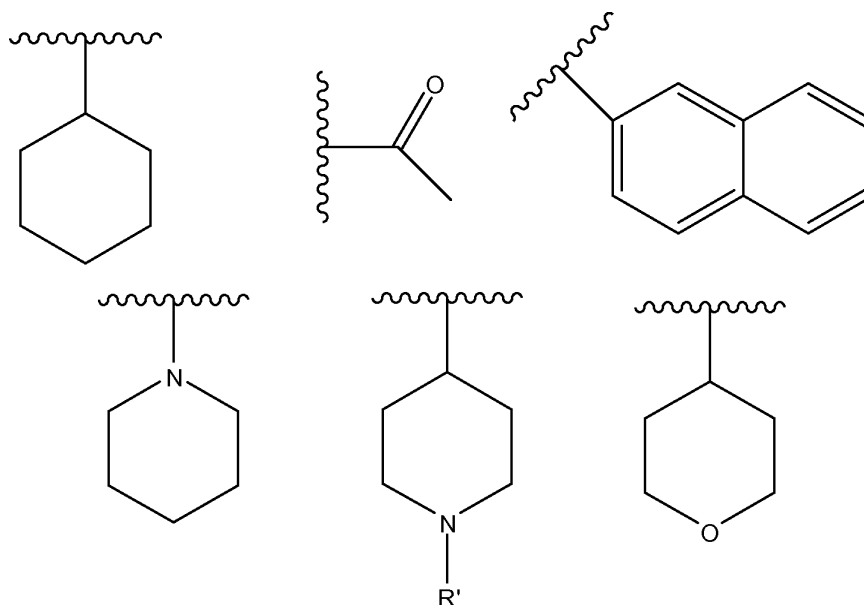


(I)

en la que

10 **R₁** y **R₂** representan independientemente hidrógeno; un radical C₁₋₁₀ alifático saturado o insaturado, ramificado o no ramificado; un arilo no sustituido; un radical heteroarilo C₁₋₁₀ no sustituido; un radical cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo seleccionado de N, O o S y opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un radical cicloalquilalquilo C₁₋₁₀; un radical arilalquilo C₁₋₁₀; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀ o un radical ariloxi;

20 o **R₁** y **R₂** junto con el nitrógeno puente forman un cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo seleccionado de N, O o S y opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o con un grupo seleccionado de:



25 o **R₁** y **R₂** junto con el nitrógeno puente forman cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo seleccionado de N, O o S, que puede condensarse para formar un sistema de anillos con otro cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo seleccionado de N, O o S; o que puede condensarse para formar un sistema de anillos con un radical arilo; o que puede espirocondensarse con un grupo arilo o heteroarilo;

R₃ representa hidrógeno o halógeno;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2, 3 o 4;

y ---- representa un enlace opcionalmente doble.

5 con la condición de que cuando **R₁** y **R₂** junto con el nitrógeno puente forman una piperidina, **R₃** es hidrógeno y **n** es 0, m no es 3;

o una sal, un estereoisómero o un solvato del mismo.

“Halógeno” o “halo” tal como se hace referencia en la presente invención representa flúor, cloro, bromo o yodo.

10 Los radicales/grupo alifático C₁₋₁₀, tal como se hace referencia en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituídos y pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, tal como se definen en la presente invención, incluyen radicales alquilo, alquenoilo y alquinoilo. Los radicales alifáticos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Sustituyentes preferidos para radicales alifáticos, de acuerdo con la presente invención, son un grupo alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₉, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' mediante lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

20 Los radicales/grupo alquilo, tal como se hace referencia en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos. Alquilo C₁₋₆ tal como se expresa en la presente invención significa un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

25 El radical/grupo cicloalquilo C₃₋₉, tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos, saturados e insaturados (pero no aromáticos), que opcionalmente pueden no estar sustituidos, estar mono o polisustituídos. En estos radicales, por ejemplo el cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C3-5 representa cicloalquilo C3, C4 o C5, etc. Con respecto al cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que opcionalmente al menos un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo, preferentemente S, N u O. Sin embargo, también se encuentran en particular cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferentemente monosaturados sin un heteroátomo en el anillo en el término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Los ejemplos para el radical cicloalquilo incluyen preferentemente pero no se limitan a ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, acetilo, terc-butilo, adamantilo, noradamantilo, pirrolina, pirrolidina, pirrolidinona, pirazolina, pirazolinona, oxopirazolinona, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahydro-2H-tiopirano, dioxano, dioxolano, oxatiolano, oxazolidina, tiirano, tietano, tiolano, tiano, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina o azepano. Los radicales cicloalquilo C₃₋₉, tal como se definen en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' mediante lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

35 Un radical/grupo cicloalquilalquilo C₁₋₁₀, tal como se define en la presente invención, comprende una cadena de alquilo, opcionalmente al menos monosustituído, lineal o ramificada de 1 a 10 átomos que se une a un grupo cicloalquilo, tal como se definió anteriormente. El radical cicloalquilalquilo se une a la molécula a través de la cadena de alquilo. Un radical/grupo cicloalquilalquilo preferido es un grupo ciclopropilmetilo, en el que la cadena de alquilo está opcionalmente sustituida o es ramificada. Los sustituyentes preferidos para el radical/grupo cicloalquilalquilo, de acuerdo con la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆.

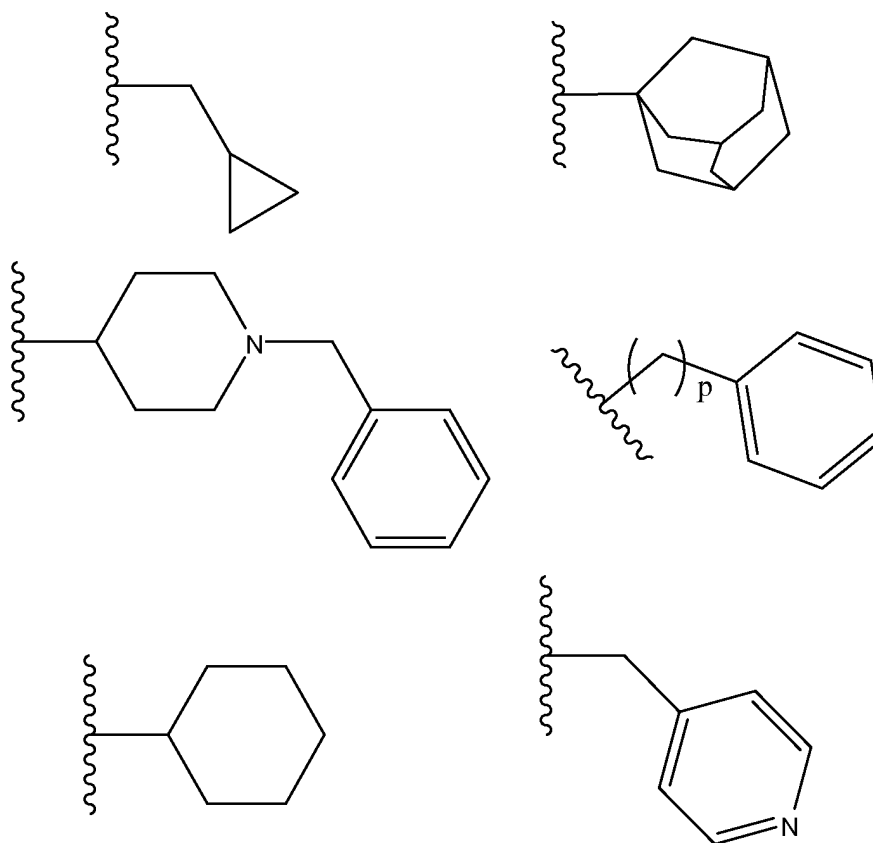
40 Un radical/grupo arilo, tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en solo uno de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar opcionalmente mono o polisustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituído, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -N(C=O)OR', -NHR', -NR'R'' mediante lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen pero no se limitan a radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antracenoilo, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituídos, si no se define de otra forma.

- Un radical arilalquilo C₁₋₁₀, tal como se define en la presente invención, comprende una cadena de alquilo, opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono que se une a un grupo arilo, tal como se definió anteriormente. El radical arilalquilo se une a la molécula a través de la cadena de alquilo. Un radical arilalquilo preferido es un grupo bencilo, en el que la cadena de alquilo está opcionalmente sustituida o es ramificada. Sustituyentes preferidos para radicales arilalquilos, de acuerdo con la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxilo, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆.
- Un radical/grupo heteroarilo, se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', SR', SOR', SO₂R', NHR', NR'R'' mediante lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen pero no se limitan a furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.
- El radical/grupo heteroarilalquilo C₁₋₁₀ tal como se define en la presente invención, comprende una cadena de alquilo, opcionalmente al menos monosustituido, lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono que se une a un grupo heteroarilo, tal como se definió anteriormente. El radical heteroarilalquilo se une a la molécula a través de la cadena de alquilo. Un radical heteroarilalquilo preferido es un grupo metilpiridinilo, en el que la cadena de alquilo está opcionalmente sustituida o es ramificada. Sustituyentes preferidos para radicales heteroarilalquilo, de acuerdo con la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxilo, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆.
- El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o sistema de anillos se unen a otro anillo o sistema de anillos, mediante lo cual los términos "anulado" o "anelado" también se usan por los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.
- El término "espirocondensado" o "espirocondensación" significa que un anillo o sistema de anillos se une a otro anillo o sistema de anillos a través de al menos un espiroátomo compartido por o bien un anillo o bien un sistema de anillos.
- El término "sistema de anillos" de acuerdo con la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituidos. Dichos sistemas de anillos puede condensarse con otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.
- Los radicales/grupos ciclico o sistemas cíclicos, tal como se definen en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituidos. Los grupos ciclico o sistemas cíclicos comprenden preferentemente sistemas de anillos de arilo, heteroarilo, ciclico, heterociclico y/o espiro.
- Los radicales/grupos heterociclico o sistemas heterocíclicos, tal como se definen en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que están opcionalmente al menos monosustituidos y que contienen al menos un heteroátomo como miembro de anillo. Heteroátomos preferidos para estos grupos heterociclicos son N, S u O. Sustituyentes preferidos para radicales heterociclico, de acuerdo con la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆.
- El término "sal" debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en el que éste adopta una forma iónica o está cargado y se acopla con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Con esto también deben entenderse complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se forman mediante interacciones iónicas.
- La expresión "sal fisiológicamente aceptable" se entiende en particular, en el contexto de esta invención, como sal (tal como se definió anteriormente) formada o bien con un ácido fisiológicamente tolerado, que es decir sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que se toleran fisiológicamente - especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos - o con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se toleran fisiológicamente - especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclóhidrato o clóhidrato, metyoduro, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Los ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y con NH₄.

El término "solvato" debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto se ha unido a la misma mediante unión no covalente a otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

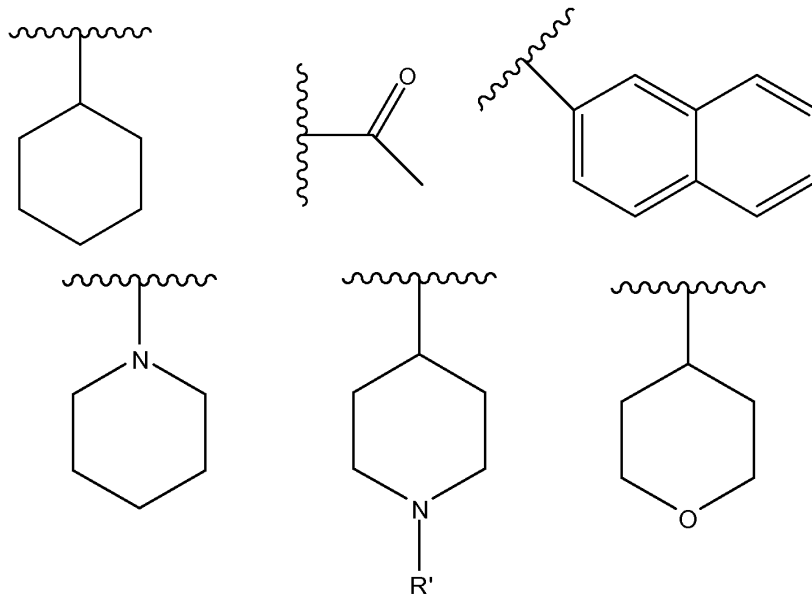
5 El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Dichos derivados se les ocurrirían fácilmente a los expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto activo dado y pueden hallarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen y
10 *col.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril 2002).

En una realización preferente y particular de la invención R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno; un radical C_{1-10} alifático, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un radical cicloalquilo C_{3-9} que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo seleccionado de N, O o S y opcionalmente sustituido con un grupo bencilo; un radical cicloalquilalquilo C_{1-10} ; un radical arilalquilo C_{1-10} ; un radical heteroarilalquilo C_{1-10} . Más particularmente R_1 y R_2 pueden representar independientemente hidrógeno, un metilo, un etilo, un propilo o un grupo seleccionado de:
15

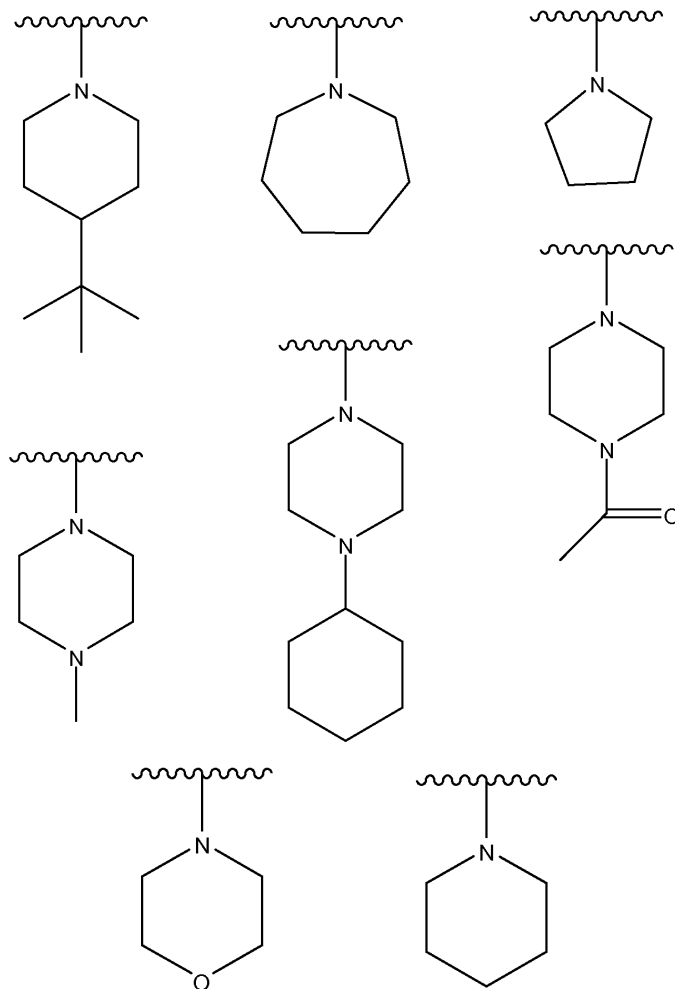


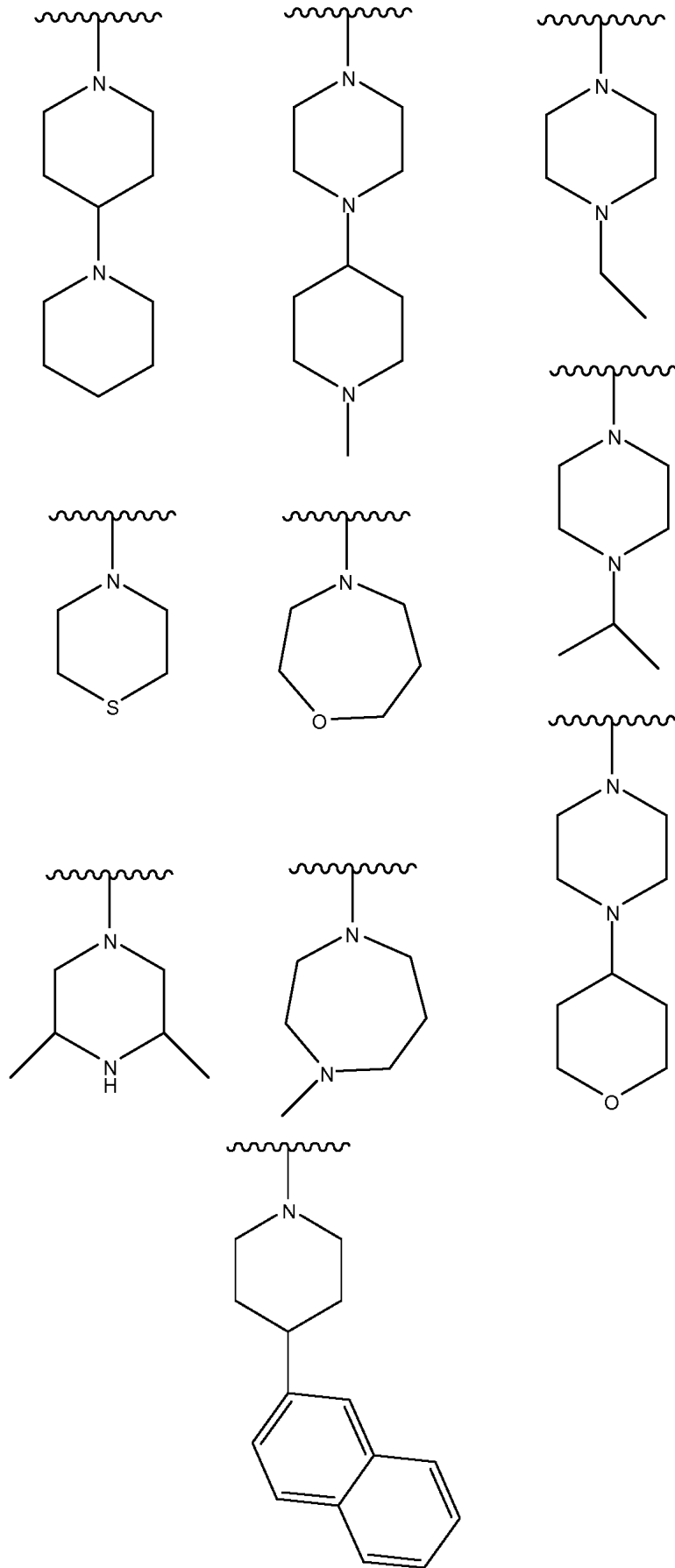
20 en los que p es 1 o 2.

En otra realización preferente R_1 y R_2 junto con el nitrógeno puente forman un cicloalquilo C_{3-9} que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo seleccionado de N, O o S y opcionalmente sustituido. También en esta realización de la invención el cicloalquilo C_{3-9} que contiene
25 opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo seleccionado de N, O o S formado por R_1 y R_2 junto con el nitrógeno puente pueden estar opcionalmente pero preferentemente sustituido con un metilo, un etilo, un isopropilo, un terc-butilo o un grupo seleccionado de:

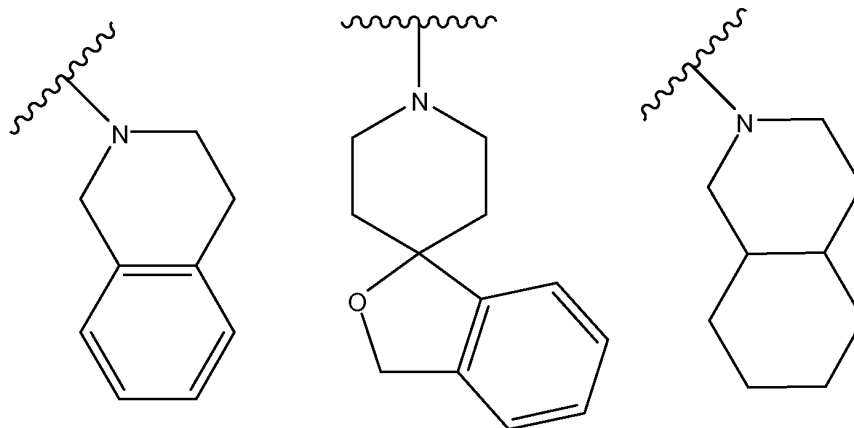


Todavía en una realización preferente y particular de la invención R_1 y R_2 junto con el nitrógeno puente representan uno de los siguientes restos:





En otra realización preferente y particular de la invención R_1 y R_2 junto con el nitrógeno puente forman cicloalquilo C_{3-9} que se condensa o se espirocondensa con otro anillo o sistema de anillos para formar uno de los siguientes restos:



5 En variantes preferentes de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) se selecciona de:

- maleato de 2-((4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butan-1-amina;
- 10 • maleato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- maleato de N-adamantil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butan-1-amina;
- maleato de 1'-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- maleato de 2-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- 15 • maleato de 2-((4-(azepan-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-((4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- 1-(4-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- difumarato de 1-bencil-N-metil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperidin-4-amina;
- 20 • 4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)morfolina;
- oxalato de 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N,N-dietil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- oxalato de 4-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)morfolina;
- 25 • oxalato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N,N-dietil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- oxalato de 2-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N-bencil-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- oxalato de N-bencil-N-metil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- 30 • 2-(4-(4-(naftalen-2-il)piperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 1'-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- dimaleato de 2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- clorhidrato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- 35 • clorhidrato de N-metil-N-fenetil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- diclorhidrato de N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-(piridin-4-ilmetil)butan-1-amina;
- difumarato de 2-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- fumarato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- 40 • maleato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- maleato de N-adamantil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- dimaleato de 2-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de N-metil-N-fenetil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- 45 • dimaleato de 1-bencil-N-metil-N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)piperidin-4-amina;
- maleato de 2-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)decahidroisoquinolina;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)propan-1-amina;

- maleato de 2-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- dimaleato de 2-(2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- dimaleato de 2-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- dimaleato de 2-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- 5 • dimaleato de 1'-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- maleato de 2-(4-(azepan-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de N-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)ciclohexanamina;
- maleato de (4aR,8aS)-2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina;
- maleato de 2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 10 • maleato de 2-(2-(azepan-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N,N-dietil-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- oxalato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)morfolina;
- oxalato de 4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)morfolina;
- 15 • oxalato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 2-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N,N-dietil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- 20 • oxalato de N-bencil-N-metil-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- maleato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- dimaleato de 1-bencil-N-metil-N-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperidin-4-amina;
- maleato de 2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina;
- 25 • maleato de 2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 1'-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- maleato de 2-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 1-bencil-N-metil-N-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)piperidin-4-amina;
- maleato de 2-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 30 • maleato de 1'-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- maleato de N-adamantil-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- maleato de 2-(2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- maleato de 2-(4-(azepan-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina
- 35 • maleato de 2-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- maleato de (4aR,8aS)-2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina;
- maleato de N-bencil-N-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- maleato de N-adamantil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- 40 • maleato de 2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- maleato de N-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)ciclohexanamina;
- maleato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)tiomorfolina;
- maleato de (4aR,8aS)-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)decahidroisoquinolina;
- maleato de 4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,4-oxazepano;
- 45 • maleato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,4-oxazepano;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)propan-1-amina;
- maleato de 2-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 50 • maleato de 2-(4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 1-(4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- maleato de 2-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 55 • maleato de 2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(3-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)propoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 4-(3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)propil)-1,4-oxazepano;
- maleato de 2-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)butiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 60 • maleato de 1-(4-(3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)propil)piperazin-1-il)etanona;
- maleato de 4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)tiomorfolina;
- maleato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)-3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;

- 3-cloro-2-(4-clorobutoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina a partir de 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ol;
- maleato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)-3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N-bencil-2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-metiletanamina;
- oxalato de N-bencil-2-(3-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-metiletanamina;
- 3-cloro-2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina.

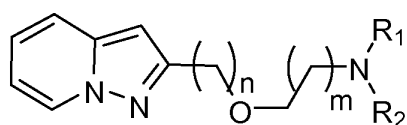
o sus sales, estereoisómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar tal compuesto específico así como determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existen en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto, cualquier compuesto dado al que se hace referencia en el presente documento pretende representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas y mezclas de los mismos. Asimismo, la estereoisomería o isomería geométrica en el doble enlace también es posible, por tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propia estereoisomería, que podría ser la mismo que, o diferente de, la estereoisomería de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Se considera que todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención.

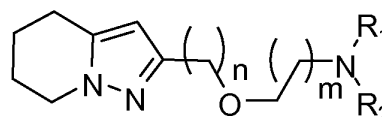
Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Los pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en su forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferentemente superiores al 50 %, más preferentemente superiores al 70 %, lo más preferentemente superiores al 90 %. En una realización preferente, es superior al 95 % del compuesto de fórmula (I), o de sus sales o solvatos.

Una realización específica de la invención es aquella en la que la pirazolo[1,5-a]piridina de la invención representa un compuesto con la fórmula general (Ia) o (Ib):



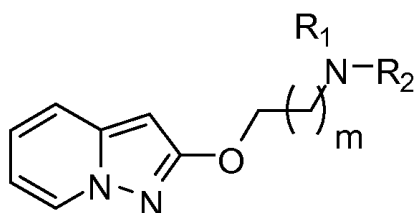
(Ia)



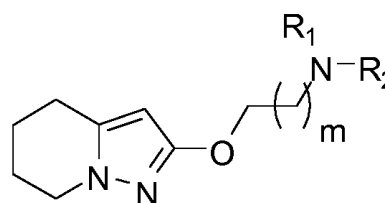
(Ib)

en las que los sustituyentes diferentes tienen los mismos significados expresados anteriormente.

También una realización específica es una en la que la pirazolo[1,5-a]piridina de la invención está representada por la fórmula general (Ic) o (Id):



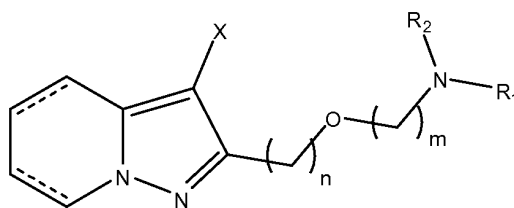
(Ic)



(Id)

también en las que los sustituyentes diferentes tienen los mismos significados expresados anteriormente.

Otra realización específica es aquella en la que los compuestos de la invención tienen la fórmula general (Ie):



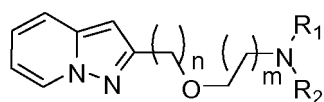
(Ie)

en la que los sustituyentes son tal como se expresaron anteriormente y X representa un halógeno tal como F, Cl, Br o I.

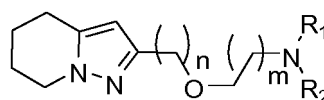
5 En otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Se han desarrollado varios procedimientos para obtener todos los derivados de compuestos de la invención, en el presente documento se explicarán los procedimientos a continuación en los procedimientos A a C.

PROCEDIMIENTO A

10 Se describe un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I) en la que n es diferente de 0 y $R_3 = H$ (véase el esquema I a continuación). El procedimiento A es adecuado para obtener compuestos de fórmula general (Ia) y/o compuestos de fórmula general (Ib):



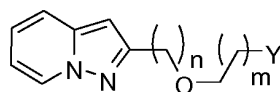
(Ia)



(Ib)

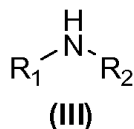
en las que R_1 y R_2 , n y m tienen los significados tal como se definen en la fórmula general (I).

Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia) mediante dos procedimientos diferentes. En un primer procedimiento, se preparan a partir de compuestos de fórmula (IIa):



(IIa)

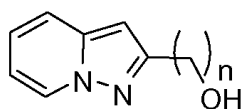
15 en la que Y es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, mediante la reacción con una amina de fórmula (III):



(III)

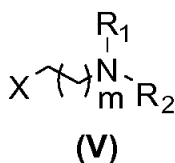
20 Puede llevarse a cabo la reacción en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica o una orgánica, preferentemente K_2CO_3 . Puede usarse un agente activante como NaI.

Un segundo procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (Ia) comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (IVa):



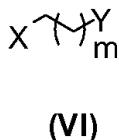
(IVa)

y un compuesto de fórmula (V):



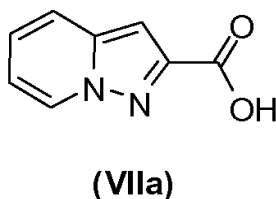
en la que X es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno. Puede llevarse a cabo esta reacción en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) o MeOH en presencia de una base tal como NaH o metóxido de potasio. Puede usarse un agente activante como NaI.

- 5 Se obtienen compuestos de fórmula (IIa) a partir de (IVa) mediante la reacción con compuestos de fórmula (VI):



- 10 en la que Y es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno. Puede llevarse a cabo esta reacción en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como NaH o K₂CO₃ o puede llevarse a cabo en condiciones de transferencia de fase usando un catalizador adecuado tal como bromuro o sulfato de tetra-N-butilamonio en una mezcla de fases orgánicas y acuosas básicas. El NaOH es la base inorgánica preferida y el tolueno el disolvente orgánico aprótico preferido.

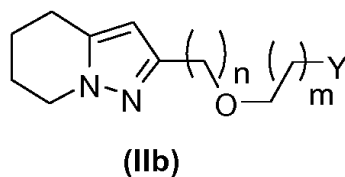
Se obtienen compuestos de fórmula (IVa) mediante la reducción de compuestos de fórmula (VIIa):



- 15 Puede llevarse a cabo la reducción de compuestos de fórmula (VIIa) con un agente reductor adecuado como BH₃-Me₂S en presencia de un disolvente aprótico orgánico anhidro como THF o tolueno.

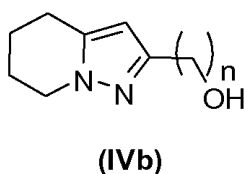
Los compuestos (III), (V), (VI) y (VIIa) están disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales.

- 20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ib) como compuestos de fórmula (Ia) mediante dos procedimientos diferentes que son análogos a aquéllos para preparar compuestos de fórmula general (Ia). En un primer procedimiento, se preparan a partir de compuestos de fórmula (IIb):



mediante la reacción con una amina de fórmula (III) tal como se describió anteriormente. Puede llevarse a cabo la reacción en agua o en un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica o una orgánica, preferentemente K₂CO₃. También puede usarse un agente activante como NaI.

- 25 Un segundo procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (Ib) comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (IVb):

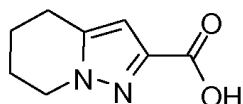


y un compuesto de fórmula (V) descrito anteriormente. Puede llevarse a cabo esta reacción en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) o MeOH en presencia de una base tal como NaH, K₂CO₃ o metóxido de

potasio. Puede usarse un agente activante como NaI.

- 5 Se obtienen compuestos de fórmula (IIb) a partir de (IVb) mediante la reacción con compuestos de fórmula (VI) descritos anteriormente. Puede llevarse a cabo esta reacción en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como NaH o K_2CO_3 o puede llevarse a cabo en condiciones de transferencia de fase usando un catalizador adecuado tal como bromuro o sulfato de tetra-N-butilamonio en una mezcla de fases orgánicas y acuosas básicas. El NaOH es la base inorgánica preferida y el tolueno el disolvente orgánico aprótico preferido.

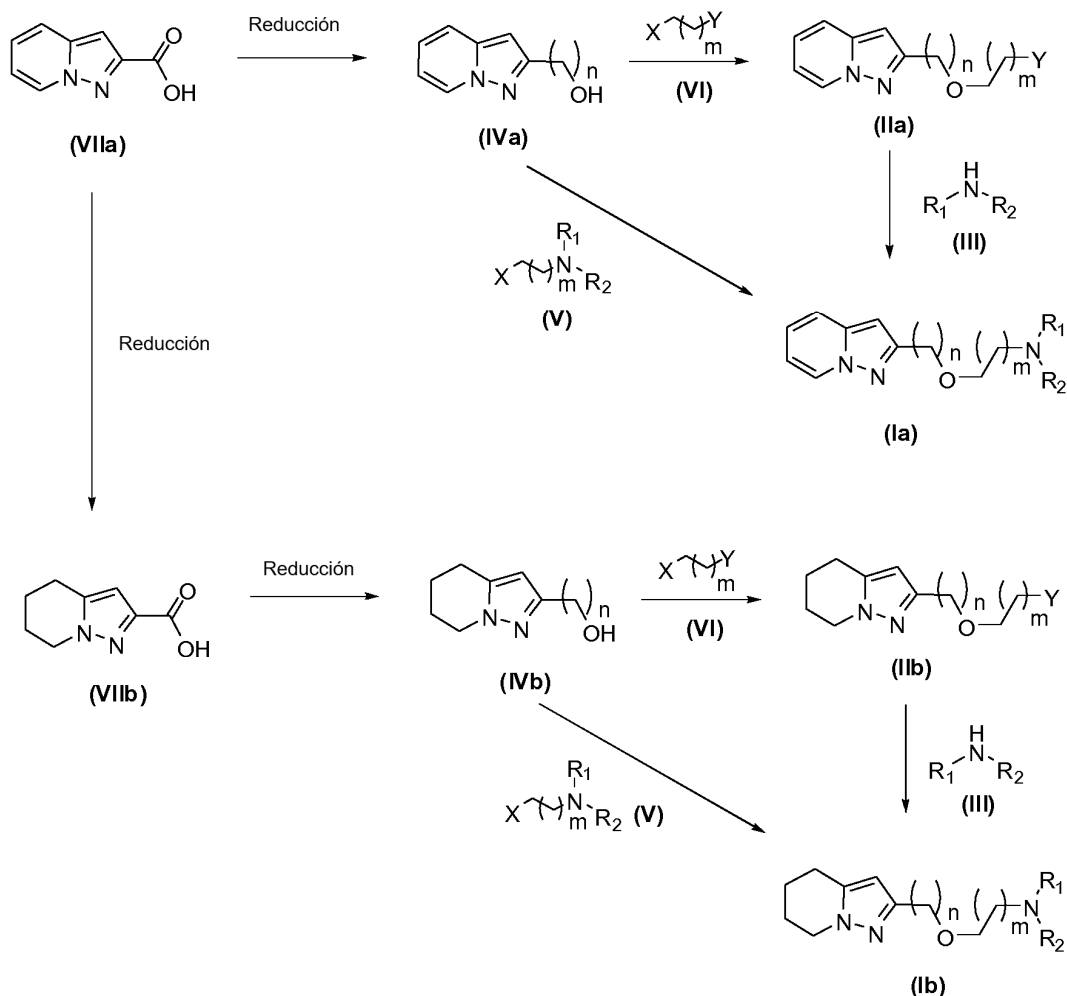
Se obtienen compuestos de fórmula (IVb) mediante la reducción de compuestos de fórmula (VIIb):



(VIIb)

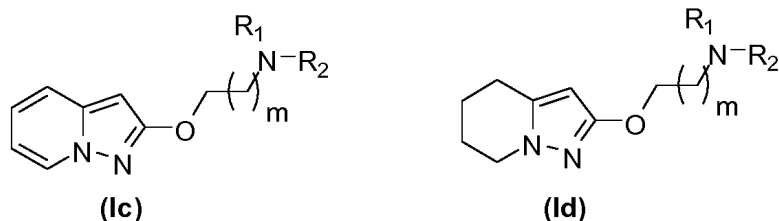
- 10 A su vez, se preparan compuestos de fórmula (VIIb) mediante la reducción de compuestos de fórmula (VIIa). Se lleva a cabo la reducción de compuestos de fórmula (VIIa) preferentemente mediante hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno y catálisis metálica, preferentemente mediante el uso de paladio sobre carbón, en presencia de un disolvente orgánico como DMF o alcohol etílico o en una mezcla de disolvente y ácido tal como ácido acético o preferentemente en ácido acético como disolvente.
- 15 En el siguiente esquema, se representa la ruta de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia) y (Ib):

Esquema I



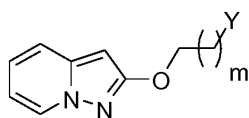
PROCEDIMIENTO B

El procedimiento B representa el procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I) en la que n es 0 y R₃ es hidrógeno (esquema II), dando como resultado compuestos de las fórmulas generales (Ic) y (Id):



5 en las que R₁ y R₂ y tienen los significados que en la fórmula general (I).

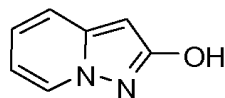
Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ic) mediante dos procedimientos diferentes. En un primer procedimiento, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IIc):



(IIc)

10 mediante la reacción con una amina de fórmula (III) descrita en el procedimiento A. Puede llevarse a cabo la reacción en agua o en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica, preferentemente K₂CO₃. Puede usarse un agente activante como NaI.

Un segundo procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (Ic) comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (IVc):



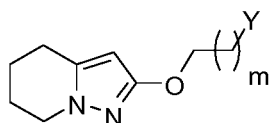
(IVc)

15 y un compuesto de fórmula (V) descrito anteriormente en procedimiento A. Puede llevarse a cabo esta reacción en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) o MeOH en presencia de una base tal como NaH, K₂CO₃ o metóxido de potasio. Puede usarse un agente activante como NaI.

20 Se obtienen compuestos de fórmula (Ic) a partir de (IVc) descrito anteriormente, mediante la reacción con compuestos de fórmula (VI) tal como se describió anteriormente en la que Y es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno. Puede llevarse a cabo esta reacción en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como NaH o K₂CO₃ o puede llevarse a cabo en condiciones de transferencia de fase usando un catalizador adecuado tal como bromuro o sulfato de tetra-N-butilamonio en una mezcla de fases orgánicas y acuosas básicas. El NaOH es la base inorgánica preferida y el tolueno el disolvente orgánico aprótico preferido.

25 Los compuestos de fórmula (IVc) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos [Bull. Soc. Jpn. 49, 1976, 1980-1984].

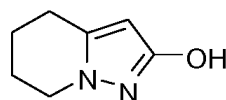
Pueden prepararse compuestos de fórmula (Id) de manera análoga mediante dos procedimientos diferentes. En un primer procedimiento, se preparan a partir de compuestos de fórmula (IIId):



(IIId)

30 mediante la reacción con una amina de fórmula (III) descrita anteriormente. Puede llevarse a cabo la reacción en agua o en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica, preferentemente K₂CO₃. Puede usarse un agente activante como NaI.

Un segundo procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (Id) comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (IVd):



(IVd)

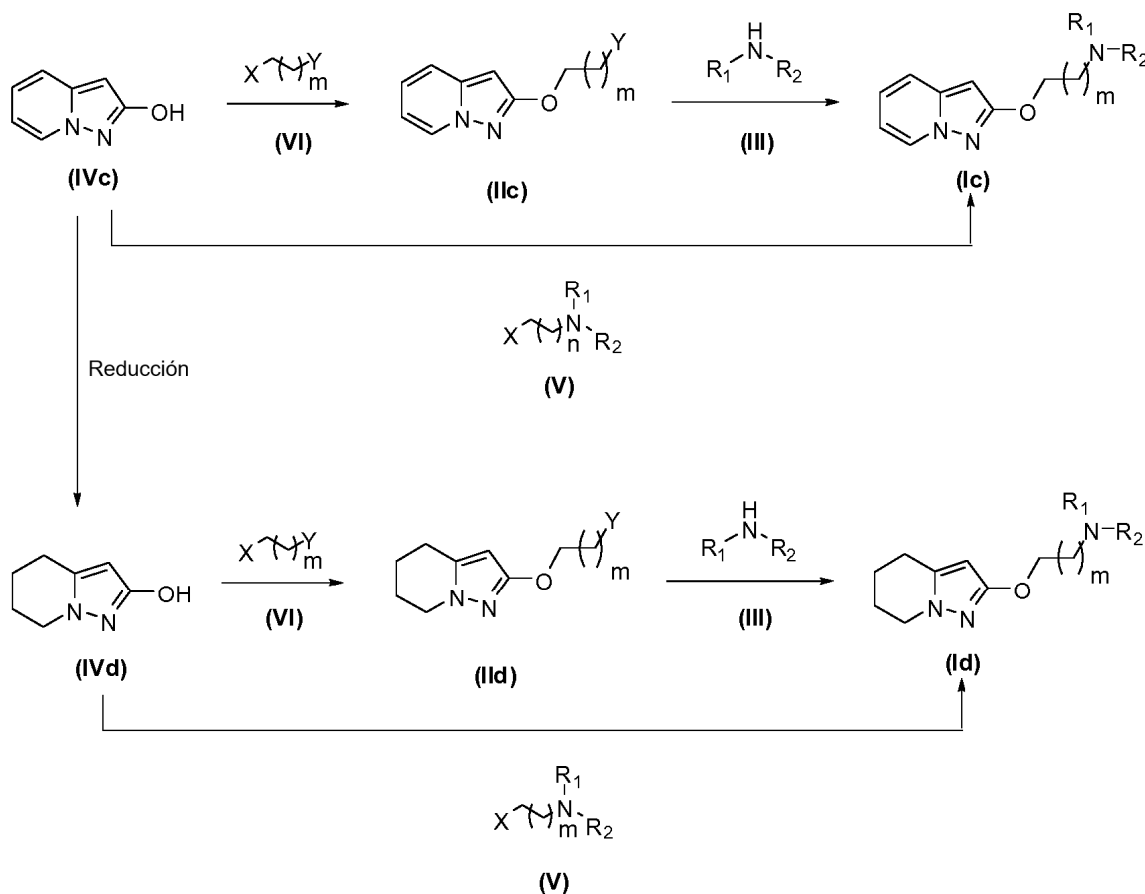
5 y un compuesto de fórmula (V) descrito anteriormente. Puede llevarse a cabo esta reacción en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) o MeOH en presencia de una base tal como NaH, K₂CO₃ o metóxido de potasio. Puede usarse un agente activante como NaI.

Se obtienen compuestos de fórmula (IId) a partir de compuestos de fórmula (IVd) mediante la reacción con compuestos de fórmula (VI), descritos anteriormente. Puede llevarse a cabo esta reacción en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base inorgánica tal como NaH o K₂CO₃ o puede llevarse a cabo en condiciones de transferencia de fase usando un catalizador adecuado tal como bromuro o sulfato de tetra-
10 N-butilamonio en una mezcla de fases orgánicas y acuosas básicas. El NaOH es la base inorgánica preferida y el tolueno el disolvente orgánico aprótico preferido.

Se preparan compuestos de fórmula (IVd) mediante reducción de compuestos de fórmula (IVc), descritos anteriormente. Se lleva a cabo la reducción de compuestos de fórmula (IVc) preferentemente mediante
15 hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno y catálisis metálica, preferentemente mediante el uso de paladio sobre carbón en presencia de un disolvente orgánico como DMF o alcohol etílico o en una mezcla de disolvente y ácido tal como ácido acético.

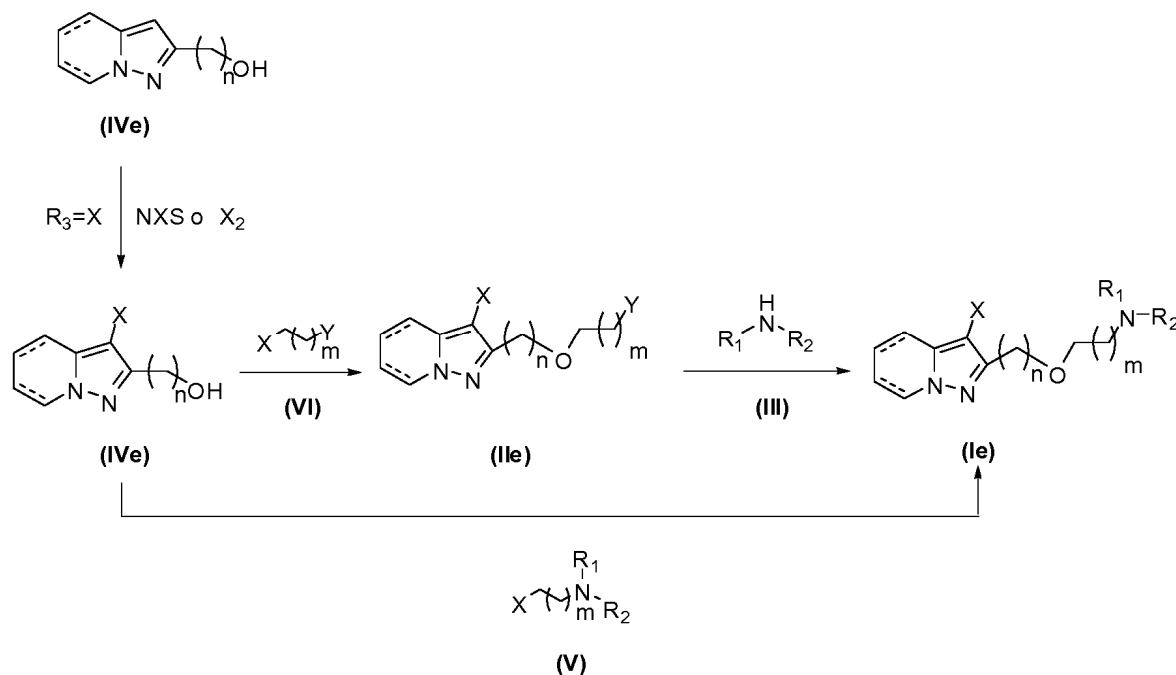
En el siguiente esquema, se represente la ruta de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (Ic) y (Id):

20 **Esquema II**



PROCEDIMIENTO C

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es halógeno, o bien a partir de sus compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) respectivos (en las que $R_3 = H$) mediante halogenación directa con X_2 o halosuccinimida (NXS) o, por ejemplo, siguiendo el esquema III.

5 **Esquema III**

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad hacia los receptores sigma y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

Son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades y trastornos mediados por los receptores sigma, especialmente, los receptores sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy útiles en el tratamiento y la profilaxis de diarrea, trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de atención, memoria y aprendizaje, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, drogadicción y adicción a sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. El DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aunque el dolor es siempre subjetivo, pueden clasificarse sus causas o síndromes.

En una realización preferente, se usan compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de alodinia y, más específicamente, alodinia mecánica o térmica.

En otra realización preferente, se usan compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de hiperalgesia.

Aún en otra realización preferente, se usan compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de dolor neuropático y, más específicamente, para el tratamiento y la profilaxis de hiperpatía.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por los receptores sigma, tal como se explicó anteriormente.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, adyuvante, aditivo o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La composición farmacéutica de la invención puede formularse como medicamento en diferentes formas farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une al receptor sigma y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

10 Los aditivos o sustancias auxiliares pueden seleccionarse de vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o vehículos para aplicación parenteral. La selección de estos aditivos y/o materiales auxiliares y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa.

15 Preferentemente, la composición es adecuada para la administración oral o parenteral, más preferentemente para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.

20 La composición de la invención puede formularse para la administración oral en cualquier forma preferentemente seleccionada del grupo constituido por comprimidos, comprimidos revestidos de azúcar, cápsulas, pastillas, chicles, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, soluciones y suspensiones.

La composición de la presente invención para la administración oral también puede estar en forma de materiales multiparticulados, preferentemente micropartículas, microcomprimidos, microgránulos o gránulos, opcionalmente sometidos a compresión para dar un comprimido, llenados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados los conocen los expertos en la materia.

25 Las preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o aerosoles.

Los compuestos de la invención pueden formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para la aplicación percutánea.

Las aplicaciones para la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

30 La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

El medicamento respectivo también puede contener, dependiendo de su vía de administración, una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la materia. El medicamento de acuerdo con la presente invención puede producirse de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

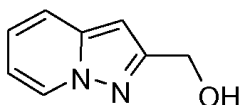
35 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en la especie respectiva u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferentemente en el intervalo de 1 a 2000, preferentemente de 1 a 1500, más preferentemente de 1 a 1000 miligramos de principio activo que va a administrarse durante una o varias ingestiones al día.

40 Se describen a continuación varios ejemplos a modo de ilustración de la invención y no la limitan en modo alguno.

Síntesis de compuestos de fórmula general (Ia)

Ejemplo 1: Síntesis de maleato de 2-((4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina

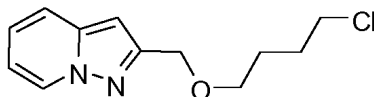
1a. Síntesis de pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetanol



45 A una disolución agitada de ácido pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico (2,01 g, 12,4 mmol) en 65 ml de tetrahidrofurano (THF) seco enfriado a 0 °C, en nitrógeno, se le añadieron lentamente 31 ml (62,1 mmol) de una disolución 2 M de sulfuro de dimetilo-borano en tolueno. Después de 30 min. a temperatura ambiente, se calentó la disolución a 65 °C durante 5 h, y luego se enfrió hasta 0 °C para añadir 15 ml de agua. Tras la adición de 8 ml de

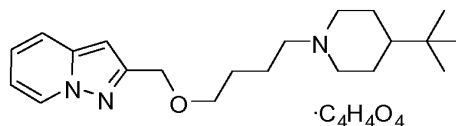
disolución 6 N de HCl, se sometió a reflujo la mezcla durante 2 h. Finalmente, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida, se añadieron 40 ml de metanol y se concentró. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa de NaOH al 10 % y agua. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron proporcionando 1,42 g (77 %) de pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetanol como un aceite incoloro.

5 **1b. Síntesis de 2-((4-clorobutoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina**



10 A una disolución agitada de pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetanol (0,31 g, 2 mmol) en 12 ml de THF seco, bajo nitrógeno, se le añadieron 0,26 g (6,3 mmol) de NaH como suspensión al 60 % en aceite mineral. Se agitó la mezcla durante 7 h a temperatura ambiente y luego, se añadió una disolución de 1-bromo-4-clorobutano (0,36 ml, 3 mmol) en 2 ml de THF seco. Después de 18 h a 50 °C, se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta temperatura ambiente, se añadió hielo, se concentró y se extrajo con dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío proporcionando un aceite que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de mezcla de éter de petróleo/EtOAc proporcionando 0,17 g (33 %) de 2-((4-clorobutoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina como un aceite incoloro.

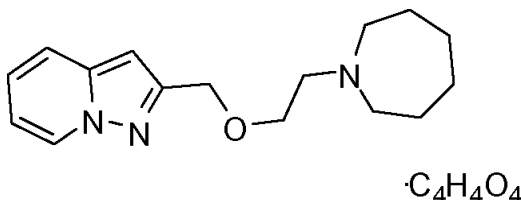
15 **1c. Síntesis de maleato de 2-((4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina (ejemplo 1)**



20 A una disolución agitada de 2-((4-clorobutoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina (50 mg, 0,21 mmol) en 2 ml de DMF, se le añadieron K₂CO₃ (87 mg, 0,63 mmol), clorhidrato de 4-(terc-butil)piperidina (56 mg, 0,31 mmol) y NaI (cantidad catalítica). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C bajo nitrógeno durante 18 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío proporcionando 66 mg de aceite de color marrón que se vertió en diclorometano, se agitó durante 10 min. con SiO₂ y carbón activo, y entonces se filtró y se concentró a vacío proporcionando 60 mg (92 %) de aceite de color amarillo. Se preparó la sal de maleato siguiendo este procedimiento: a una disolución agitada enfriada con hielo de 2-((4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina (60 mg) en 2 ml de alcohol isopropílico (IPA) anhidro, se le añadieron gota a gota 20 mg de ácido maleico en 2 ml de IPA. Tras agitar durante 15 min. a 0 °C, se le añadió dietil éter y se concentró a vacío la disolución proporcionando 38 mg de sólido de color amarillo dejándolo en reposo.
 25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 1H), 6,74 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,69 - 3,50 (m, 4H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,58 - 2,42 (m, 2H), 1,76 (ddd, J = 19,7, 19,3, 10,6 Hz, 8H), 1,33 - 1,02 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).
 30

Puede obtenerse el ejemplo 1, alternativamente, de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 2 a partir del compuesto pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetanol (compuesto IVa) desvelado anteriormente.

Ejemplo 2: Síntesis de maleato de 2-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina

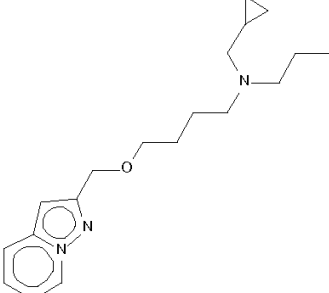
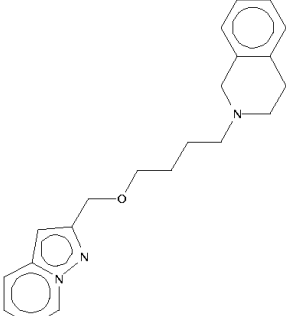
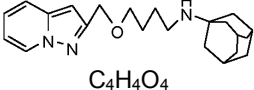
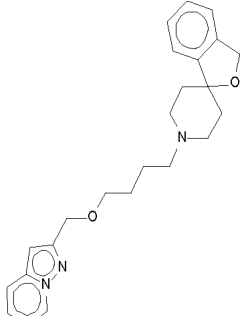
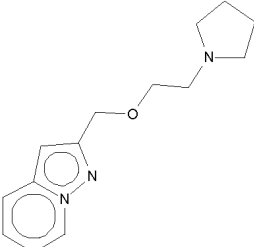


35 Se añadieron en nitrógeno 0,12 g (3 mmol) de una suspensión de NaH al 60 % en aceite mineral a una disolución de pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetanol (100 mg, 0,67 mmol) en 5 ml de THF seco. Se agitó la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente, y después de este tiempo, se añadió clorhidrato de 1-(2-cloroetil)azepano (201 mg, 1,01 mmol) suspendido en 8 ml de THF con 200 µl de trietilamina (TEA). Se calentó la mezcla a 55 °C durante 18 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc, y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío proporcionando 0,22 g (65 %) de aceite de color marrón. Se obtuvo la sal de maleato siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo 1.
 40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 1H), 6,78 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,70 - 3,51 (m, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 3,19 - 2,99 (m, 2H), 2,15 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,72 (m, 4H), 1,72 - 1,54 (m, 2H).
 45

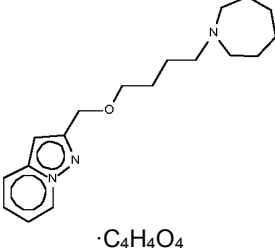
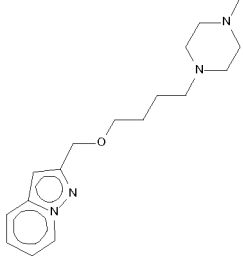
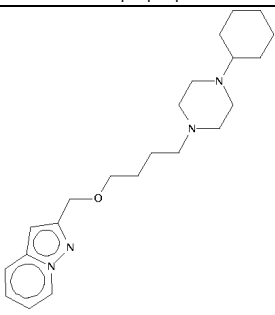
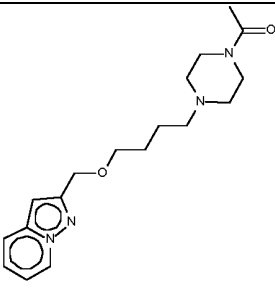
Puede obtenerse el ejemplo 2, alternativamente, de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir

de 2-((2-cloroetoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina (compuesto de fórmula IIa).

Se prepararon los ejemplos 3 a 11 de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y/o 2

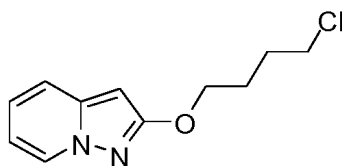
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
3	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 1H), 6,74 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,70 (dd, J = 13,1, 6,1 Hz, 4H), 1,07 - 0,99 (m, 1H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,80 - 0,63 (m, 2H), 0,44 - 0,25 (m, 2H)
4	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,39 (dd, J = 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,74 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,63 - 3,94 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,72 - 2,79 (m, 2H), 3,26 - 2,96 (m, 4H), 2,20 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,56 (m, 2H).
5	 <p>C₄H₄O₄</p>	maleato de N-adamantil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,73 - 8,47 (m, 2H), 8,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 1H), 6,80 (td, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,05 - 2,90 (m, 2H), 2,13 - 1,90 (m, 6H), 1,89 - 1,76 (m, 3H), 1,77 - 1,67 (m, 6H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 2H).
6	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 1'-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 1H), 6,74 (td, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 3,26 - 2,97 (m, 4H), 2,48 (td, J = 14,1, 4,2 Hz, 2H), 2,06 - 1,79 (m, 4H), 1,79 - 1,65 (m, 2H).
7	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-((2-pirrolidin-1-iletoksi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,45 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,79 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,07 - 3,76 (m, 4H), 3,39 - 3,21 (m, 2H), 3,11 - 2,73 (m, 2H), 2,27 - 1,79 (m, 4H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
8	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de 2-((4-(azepan-1-yl)butoxi)metil)-pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,74 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 2H), 2,10 - 1,51 (m, 12H).
9	 C ₄ H ₄ O ₄	maleato de 2-((4-(4-metilpiperazin-1-yl)butoxi)metil)-pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 6,73 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,57 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,36 - 2,97 (m, 2H), 2,97 - 2,42 (m, 11H), 1,85 - 1,52 (m, 4H).
10	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de 2-((4-(4-ciclohexil-piperazin-1-yl)butoxi)metil)-pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,73 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,57 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,47 - 2,83 (m, 9H), 2,83 - 2,57 (m, 2H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 2,02 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,58 (m, 4H), 1,54 - 1,04 (m, 6H).
11		1-(4-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metoxi)butil)pirazin-1-il)etanona	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8,8, 6,7, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,40 (m, 4H), 2,57 - 2,31 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 4H).

Síntesis de compuestos de fórmula general (Ic):

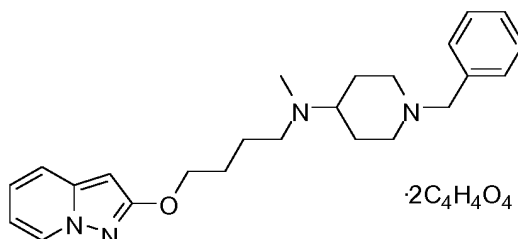
- 5 **Ejemplo 12:** Síntesis de difumarato de 1-bencil-N-metil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil) piperidin-4-amina

12a. Síntesis de 2-(4-clorobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridina

- 10 Se agitó una disolución de pirazolo[1,5-a]piridin-2-ol (776 mg, 5,78 mmol), K₂CO₃ (2,4 g, 17,3 mmol), 1-bromo-4-clorobutano (1,35 ml, 11,6 mmol) y yoduro de sodio (cantidad catalítica) en 20 ml de DMF durante 18 h a

temperatura ambiente. Se filtró la mezcla resultante, se lavó el sólido con DMF y se concentró el filtrado orgánico. Se vertió el residuo en dietil éter y se filtró el precipitado generado y se desechó. Se lavó con agua el filtrado orgánico y se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a vacío proporcionando 1,35 g (cuantitativo) de aceite de color marrón.

5 **12b. Síntesis de difumarato de 1-bencil-N-metil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperidin-4-amina (Ejemplo 12)**



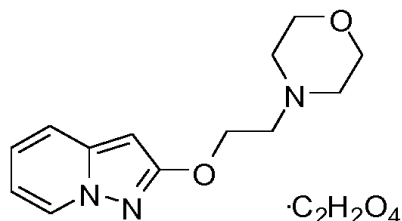
10 Se calentó una disolución de 2-(4-clorobutoxi)pirazolo[1,5-a]piridina (80 mg, 0,356 mmol), K_2CO_3 (148 mg, 1,068 mmol), 1-bencil-N-metil-piperidina (116 mg, 0,570 mmol) y NaI (cantidad catalítica) en 5 ml de DMF anhidro hasta 90 °C bajo nitrógeno durante 18 h. Se dejó que la mezcla se enfriase de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se añadió una mezcla de agua y hielo y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas y se evaporaron a vacío proporcionando 177 mg de aceite de color amarillo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con eluyente de EtOAc/MeOH/ NH_4OH proporcionando 67 mg (48 %) de aceite de color amarillo. A una disolución agitada de 1-bencil-N-metil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperidin-4-amina (70 mg, 0,178 mmol) en 4 ml de alcohol etílico a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 41 mg (0,357 mmol) de ácido fumárico en 7 ml de alcohol etílico. Se filtró el precipitado y se lavó con alcohol etílico y dietil éter proporcionando 62 mg (56 %) de sólido de color crema.

15 RMN de ^1H (DMSO) δ ppm: 8,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 5H), 7,20 - 7,06 (m, 1H), 6,71 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,58 (s, 4H), 5,95 (s, 1H), 4,20 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 2H), 2,75 - 2,60 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 4H), 1,66 - 1,39 (m, 4H).

20

Puede obtenerse el Ejemplo 12, alternativamente, de acuerdo con el siguiente procedimiento para el ejemplo 13, a partir de pirazolo[1,5-a]piridin-2-ol (compuesto de fórmula IVc).

Ejemplo 13: Síntesis de 4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)morfolina



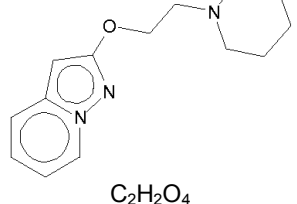
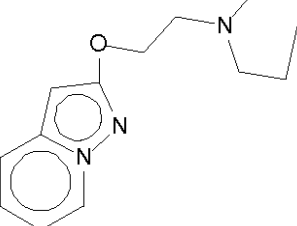
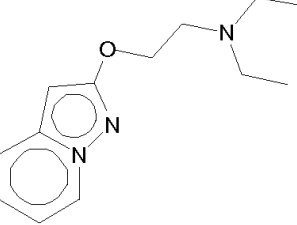
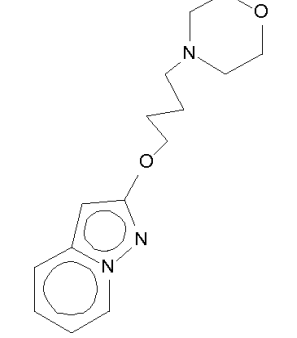
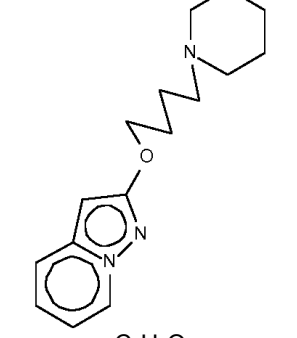
25 A una disolución de pirazolo[1,5-a]piridin-2-ol (120 mg, 0,89 mmol) en 4 ml de DMF anhidro, se añadieron K_2CO_3 (270 mg, 1,95 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (183 mg, 0,98 mmol) y NaI (134 mg, 0,89 mmol) y se calentó la mezcla hasta 80 °C durante 18 h bajo nitrógeno. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se vertió el residuo en una mezcla de EtOAc y agua, proporcionando tras el secado y evaporación de las fases orgánicas, 112 mg de un aceite que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/MeOH (9:1) como eluyente proporcionando 57 mg de 4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)morfolina. Se añadieron 40 mg (0,43 mmol) de ácido oxálico anhidro en 0,5 ml de acetona a una disolución de 98 mg de aceite base de 4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)morfolina en 0,5 ml de acetona. Se filtró el sólido y se lavó con dietil éter proporcionando 133 mg (90 %).

30 RMN de ^1H (DMSO) δ ppm: 8,46 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,09 (m, 1H), 6,74 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,41 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 4H), 3,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,92 - 2,66 (m, 4H).

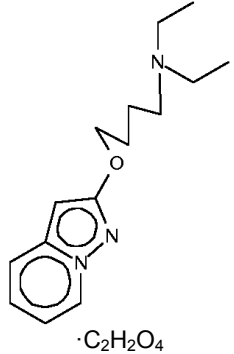
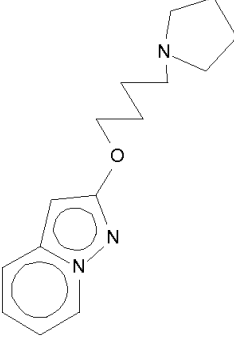
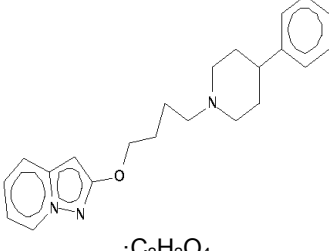
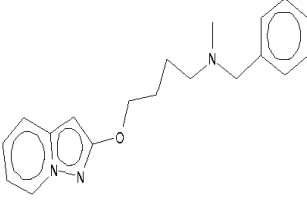
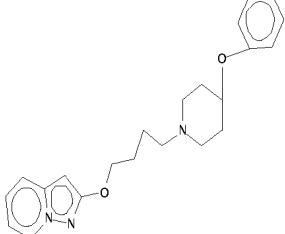
35

Puede obtenerse el ejemplo 13, alternativamente, de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12 a partir de 2-[(clorometoxi)metil]pirazolo[1,5-a]piridina (compuesto de fórmula IIc).

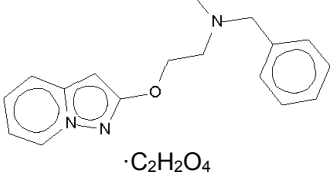
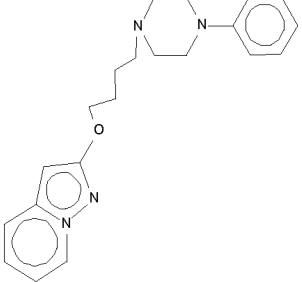
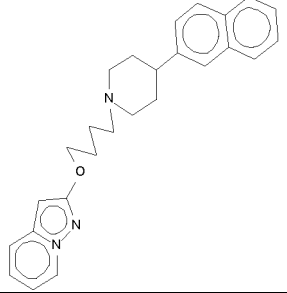
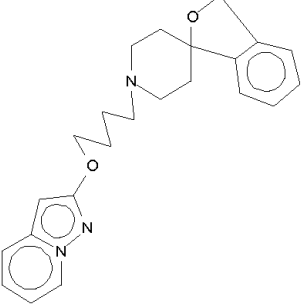
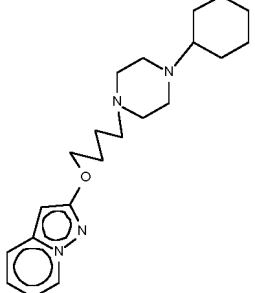
Se prepararon los ejemplos 14 a 51 de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 12 y/o 13.

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
14	 <p>C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,11 (m, 1H), 6,76 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,65 - 4,42 (m, 2H), 3,52 - 3,31 (m, 2H), 3,31 - 2,99 (m, 4H), 1,83 - 1,59 (m, 4H), 1,59 - 1,38 (m, 2H).
15	 <p>·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,06 (m, 1H), 6,76 (td, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,64 - 4,40 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 3,34 - 3,17 (m, 4H), 1,98 - 1,77 (m, 4H).
16	 <p>·C₂H₂O₄</p>	oxalato de N,N-diethyl-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,12 (m, 1H), 6,77 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,51 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 3,14 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 6H).
17	 <p>·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 4-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-morfolina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,07 (m, 1H), 6,72 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,21 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 4H), 3,07 - 2,75 (m, 6H), 1,92 - 1,62 (m, 4H).
18	 <p>·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 6,73 (td, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,67 - 3,41 (m, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 3,02 - 2,78 (m, 2H), 2,06 - 1,67 (m, 9H), 1,67 - 1,35 (m, 1H).

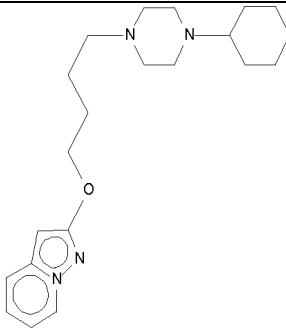
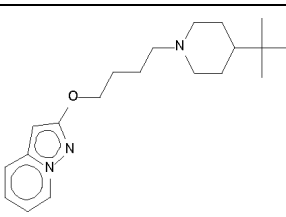
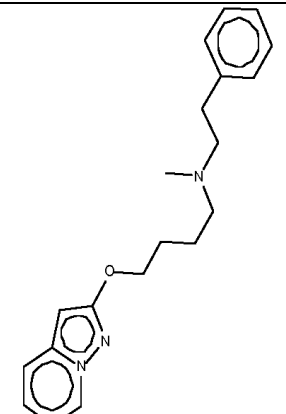
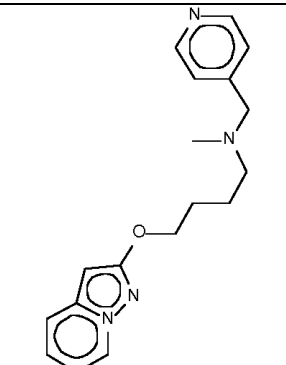
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
19	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de N,N-dietil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,30 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,25 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 2,01 - 1,80 (m, 4H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 6H).
20	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)pirazolo-[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,9, 6,9, 1,0 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,76 - 3,41 (m, 2H), 3,43 - 2,97 (m, 4H), 2,20 - 1,98 (m, 4H), 2,00 - 1,82 (m, 4H).
21	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(4-(4-fenilpiperidin-1-il)butoxi)pirazolo-[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,73 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,24 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 3,14 - 2,87 (m, 4H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,09 - 1,65 (m, 8H).
22	 <p style="text-align: center;">C₂H₂O₄</p>	oxalato de N-bencil-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,34 (m, 6H), 7,25 - 7,07 (m, 1H), 6,72 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,21 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 3H), 1,88 - 1,70 (m, 4H).
23	 <p style="text-align: center;">C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(4-(4-fenoxipiperidin-1-il)butoxi)pirazolo-[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 3H), 6,72 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,67 - 4,57 (m, 1H), 4,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,35 - 3,19 (m, 2H), 3,15 - 2,99 (m, 4H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 4H).

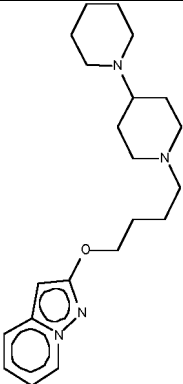
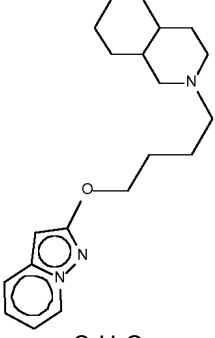
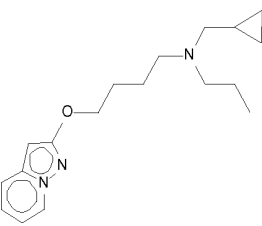
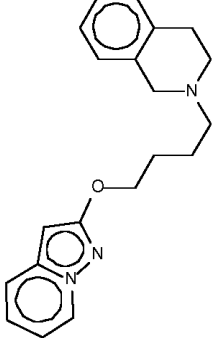
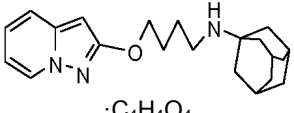
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
24	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de N-bencil-N-metil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,46 (dd, J = 6,9, 0,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 6H), 7,24 - 7,09 (m, 1H), 6,74 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,46 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 3H).
25	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,32 - 4,12 (m, 2H), 3,42 - 3,17 (m, 4H), 3,19 - 2,99 (m, 4H), 3,01 - 2,85 (m, 2H), 1,87 - 1,65 (m, 4H).
26		2-(4-(4-naftalen-2-il)piperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,22 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 3H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 6,95 (m, 1H), 6,60 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,29 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,46 - 3,27 (m, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,54 - 2,16 (m, 4H), 2,07 - 1,86 (m, 7H), 1,81 - 1,67 (m, 2H).
27	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 1'-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 6,73 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 - 3,34 (m, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 4H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 1,91 - 1,71 (m, 6H).
28		2-(4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 11,0 Hz, 4H), 7,10 - 6,96 (m, 1H), 6,58 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,44 (m, 6H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 5H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,31 - 1,04 (m, 5H).

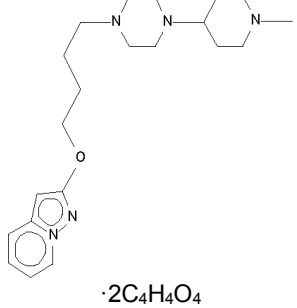
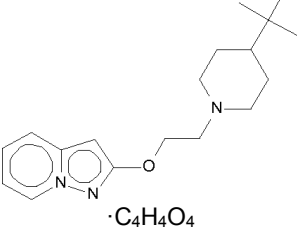
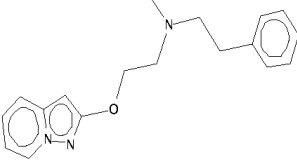
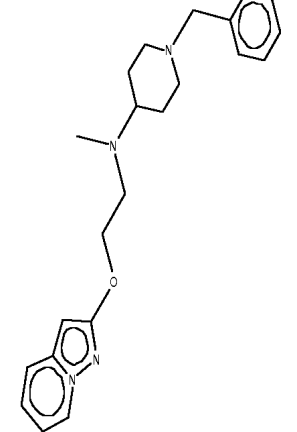
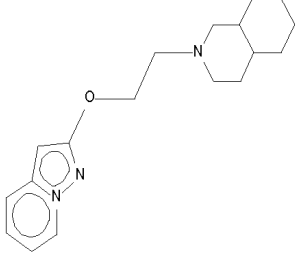
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
29	 <p style="text-align: center;">·2C₄H₄O₄</p>	dimaleato de 2-(4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 1H), 6,80 - 6,63 (m, 1H), 6,28 (s, 4H), 5,92 (s, 1H), 4,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 3H), 3,02 - 2,75 (m, 4H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 4H), 1,81 - 1,60 (m, 3H), 1,48 - 1,25 (m, 4H), 1,26 - 1,07 (m, 1H).
30	 <p style="text-align: center;">·HCl</p>	clorhidrato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 9,64 - 9,44 (m, 1H), 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,06 (m, 1H), 6,72 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,23 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,60 - 3,42 (m, 2H), 3,13 - 2,96 (m, 2H), 2,92 - 2,67 (m, 2H), 2,00 - 1,68 (m, 6H), 1,62 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,12 (m, 1H), 0,85 (s, 9H).
31	 <p style="text-align: center;">·HCl</p>	clorhidrato de N-metil-N-fenetil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 9,98 - 9,80 (m, 1H), 8,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 5H), 7,21 - 7,05 (m, 1H), 6,73 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,23 - 2,92 (m, 5H), 2,92 - 2,72 (m, 4H), 1,94 - 1,63 (m, 4H).
32	 <p style="text-align: center;">·2HCl</p>	diclorhidrato de N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-(piridin-4-ilmetil)butan-1-amina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 11,15 - 10,92 (m, 1H), 8,81 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,07 (m, 1H), 6,73 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,60 - 4,30 (m, 2H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,24 - 3,01 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 2H).

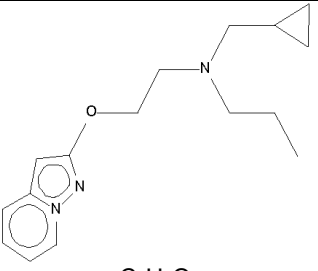
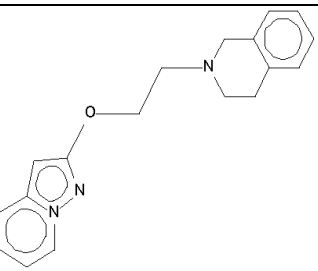
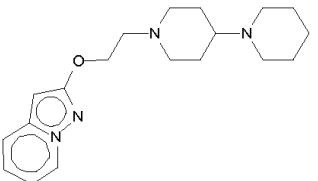
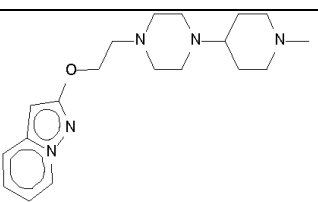
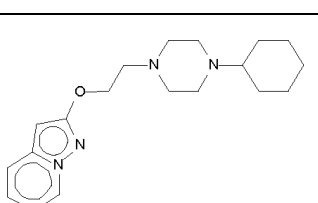
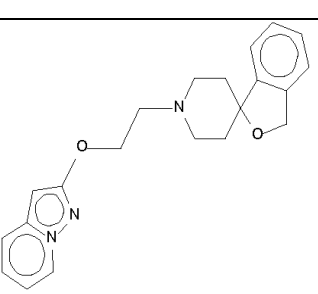
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
33	 <p style="text-align: center;">·2C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">difumarato de 2-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO) δ ppm: 8,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 1H), 6,71 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,56 (s, 4H), 5,95 (s, 1H), 4,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 2,80 - 2,63 (m, 4H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 2H), 2,08 - 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,66 (m, 4H), 1,66 - 1,49 (m, 8H), 1,49 - 1,34 (m, 2H).</p>
34	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">fumarato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO) δ ppm: 8,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,05 (m, 1H), 6,71 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,20 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 - 3,09 (m, 2H), 3,11 - 2,85 (m, 2H), 2,86 - 2,63 (m, 2H), 1,89 - 1,51 (m, 9H), 1,45 - 1,19 (m, 6H), 1,02 - 0,71 (m, 1H).</p>
35	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina</p>	<p>RMN de ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 1H), 6,73 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,31 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,09 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,07 - 1,86 (m, 4H), 1,75 (dq, J = 14,7, 7,3 Hz, 2H), 1,20 - 1,06 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,84 - 0,70 (m, 2H), 0,52 - 0,36 (m, 2H).</p>
36	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">maleato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolina</p>	<p>RMN de ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 6,74 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 2H), 4,33 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,76 - 3,48 (m, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 3,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H).</p>
37	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">maleato de N-adamantil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-butan-1-amina</p>	<p>RMN de ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 1H), 6,84 - 6,66 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,30 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,19 - 3,00 (m, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 3H), 2,06 - 1,63 (m, 16H).</p>

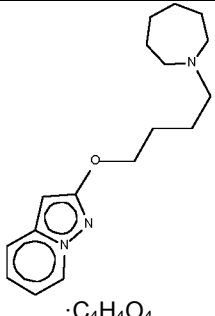
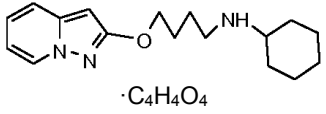
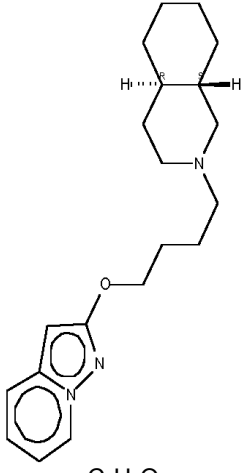
(continuación)

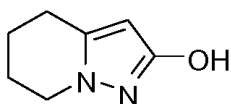
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
38	 <p style="text-align: center;">·2C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">dimaleato de 2-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina</p>	<p>RMN de ¹H (CD₃OD) δ ppm: 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,02 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 7,5, 6,3 Hz, 1H), 6,27 (s, 4H), 5,94 (s, 1H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,72 - 3,35 (m, 8H), 3,27 - 3,16 (m, 3H), 3,15 - 2,97 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,77 - 2,50 (m, 1H), 2,27 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 1,81 (m, 4H), 1,82 - 1,61 (m, 2H).</p>
39	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">maleato de 2-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO) δ ppm: 8,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 1H), 6,77 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,64 - 4,46 (m, 2H), 3,69 - 3,44 (m, 4H), 3,08 - 2,84 (m, 2H), 1,92 - 1,71 (m, 2H), 1,59 - 1,36 (m, 2H), 1,36 - 1,17 (m, 1H), 0,85 (s, 9H).</p>
40	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">maleato de N-metil-N-fenetil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO) δ ppm: 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,12 (m, 6H), 6,77 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,65 - 4,51 (m, 2H), 3,67 - 3,46 (m, 2H), 3,09 - 2,83 (m, 4H), 2,54 (s, 3H).</p>
41	 <p style="text-align: center;">·2C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">dimaleato de 1-bencil-N-metil-N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)piperidin-4-amina</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO) δ ppm: 8,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 2H), 4,09 - 3,84 (m, 2H), 3,29 - 3,10 (m, 5H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,14 - 1,91 (m, 2H), 1,74 (s, 2H).</p>
42	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p style="text-align: center;">maleato de 2-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)decahidroisoquinolina</p>	<p>RMN de ¹H (DMSO) δ ppm: 8,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 6,77 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,66 - 4,48 (m, 2H), 3,63 - 3,41 (m, 4H), 3,17 - 2,92 (m, 2H), 2,03 - 1,84 (m, 1H), 1,80 - 1,11 (m, 11H).</p>

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
43	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)propan-1-amina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,6, 6,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,58 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 2H), 3,23 - 3,04 (m, 4H), 1,79 - 1,56 (m, 2H), 1,17 - 1,02 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,72 - 0,58 (m, 2H), 0,44 - 0,32 (m, 2H).
44	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 8,32 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,10 (m, 5H), 6,77 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,73 (dd, J = 5,3, 4,4 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,72 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H).
45	 <p>·2C₄H₄O₄</p>	dimaleato de 2-(2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 1H), 6,78 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 4H), 6,05 (s, 1H), 4,66 - 4,45 (m, 2H), 3,81 - 3,61 (m, 2H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,28 (m, 3H), 3,18 - 2,91 (m, 3H), 2,81 - 2,66 (m, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 2H), 2,09 - 1,31 (m, 8H).
46	 <p>·2C₄H₄O₄</p>	dimaleato de 2-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il))piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,07 (m, 1H), 6,76 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,05 (s, 4H), 6,02 (s, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 2H), 3,57 - 3,15 (m, 11H), 2,99 - 2,81 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,14 - 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 2H).
47	 <p>·2C₄H₄O₄</p>	dimaleato de 2-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 1H), 6,74 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 4H), 5,98 (s, 1H), 4,34 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,19 - 2,78 (m, 6H), 2,11 - 1,92 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,42 - 0,97 (m, 9H), 0,96 - 0,75 (m, 1H).
48	 <p>·2C₄H₄O₄</p>	dimaleato de 1'-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,11 (m, 2H), 6,78 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,71 - 4,47 (m, 2H), 3,76 - 3,49 (m, 4H), 3,32 - 3,07 (m, 2H), 2,36 - 2,08 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 2H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
49	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de 2-(4-(azepan-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,12 - 6,96 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 7,6, 6,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,28 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 2,85 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 4H), 1,94 - 1,74 (m, 6H), 1,72 - 1,57 (m, 2H).
50	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de N-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)ciclo-hexanamina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,19 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 1H), 6,60 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,26 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 1,39 (m, 8H), 1,38 - 1,06 (m, 4H).
51	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de (4aR,8aS)-2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidro-isoquinolina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,21 (dd, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,06 (ddd, J = 8,9, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,52 (m, 5H), 1,41 - 1,22 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 1,01 - 0,84 (m, 1H).

Síntesis de compuestos de fórmula general (Id):**Ejemplo 52: Síntesis de maleato de 2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina****52a. Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ol**

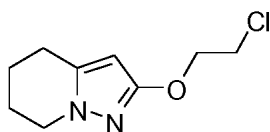
5

Se hidrogenó una disolución de pirazolo[1,5-a]piridin-2-ol (7,5 g, 0,056 mol) en 280 ml de AcOH sobre 2,5 g de polvo seco de Pd/C al 10 % en peso durante 20 h a presión atmosférica de hidrógeno. Después de 72 h, se filtró la suspensión sobre decalite y se concentraron a vacío proporcionando un residuo de color naranja que se suspendió en IPA caliente y se agitó durante 15 min., luego se enfrió hasta 0 °C y se filtró proporcionando 4,84 g de un sólido de color crema. Se concentró el filtrado a vacío, se recrystalizó en EtOAc proporcionando 2,62 g adicionales (96 % en global).

10

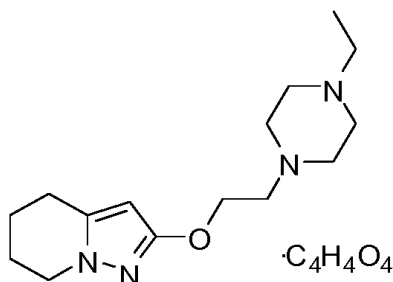
RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 5,32 (s, 1H), 3,91 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,86 - 1,69 (m, 2H).

52b. Síntesis de 2-(2-cloroetoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



5 Se sometió a reflujo una disolución de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ol (0,531 g, 3,84 mmol) en 50 ml de tolueno, 50 ml de una disolución acuosa al 40 % de NaOH, 0,96 ml (11,53 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano y sulfato de tetrabutilamonio (catalítico) durante 4 h. Se extrajo la fase orgánica y se lavó con agua, se secó y se concentró a vacío proporcionando 0,418 g (33 %) de aceite de color amarillo.

52c. Síntesis de maleato de 2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (Ejemplo 52)

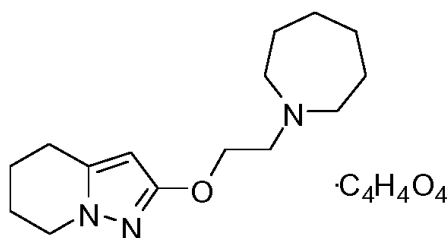


10 Se calentó una disolución de 2-(2-cloroetoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (35 mg, 0,174 mmol), carbonato de potasio (52 mg, 0,523 mmol), etilpiperazina (30 mg, 0,262 mmol) y NaI (cantidad catalítica) en 2 ml de DMF, hasta 95-100 °C bajo nitrógeno durante 18 h. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se repartió el residuo entre agua y EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró a vacío proporcionando 28 mg de un aceite de color amarillo, que posteriormente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de eluyente de EtOAc/MeOH de desde 80:20 hasta 60:40 proporcionando 10 mg (21 %) de aceite incoloro. Se obtuvo la sal de maleato siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo 1.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,58 - 3,36 (m, 2H), 3,25 - 3,08 (m, 2H), 3,09 - 2,97 (m, 2H), 2,97 - 2,80 (m, 6H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

20 Puede obtenerse el ejemplo 52, alternativamente, de acuerdo con el siguiente procedimiento para el ejemplo 53, a partir de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ol:

Ejemplo 53: Síntesis de maleato de 2-(2-(azepan-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina

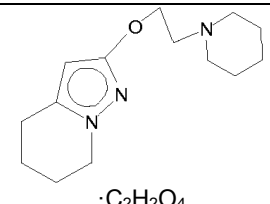
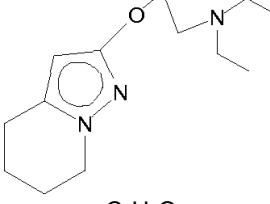
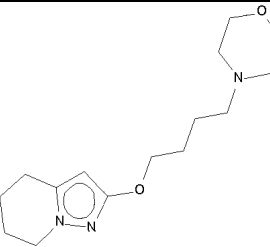
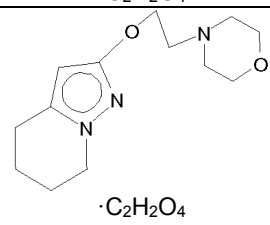
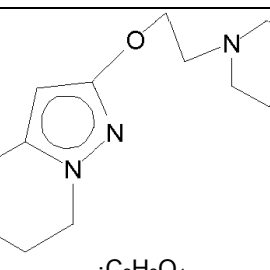
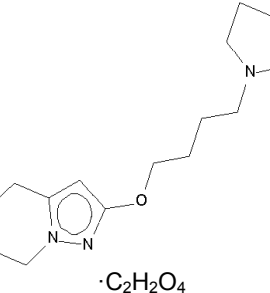


25 Se calentó una disolución de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ol (66 mg, 0,477 mmol), carbonato de potasio (264 mg, 1,91 mmol), clorhidrato de cloruro de 2-(hexametileno)etilo (142 mg, 0,717 mmol) y NaI (cantidad catalítica) en 3 ml de DMF, hasta 90 °C bajo nitrógeno durante 18 h. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se repartió el residuo entre agua y EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró a vacío proporcionando un residuo de 101 mg que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con mezclas de eluyente de EtOAc/MeOH de desde 90:10 hasta 60:40 con TEA al 1 % proporcionando 58 mg (46 %) de aceite de color amarillo. Se obtuvo la sal de maleato siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo 1.

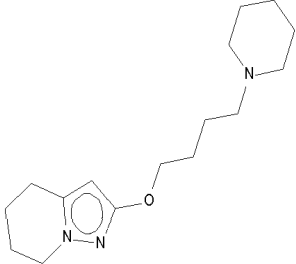
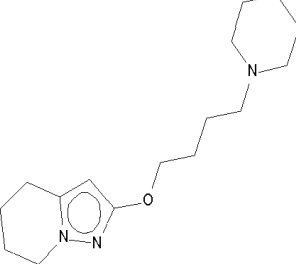
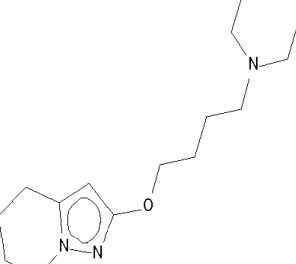
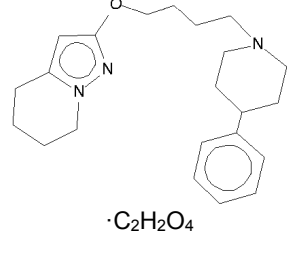
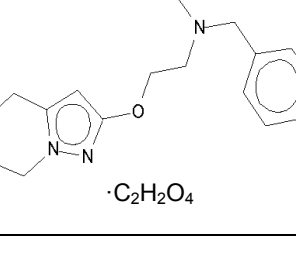
30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 - 3,53 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,23 - 3,05 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,87 (m, 6H), 1,87 - 1,47 (m, 6H).

35 Alternativamente, puede obtenerse el ejemplo 53 de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 52 a partir de 2-(2-cloroetoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (compuesto de fórmula II d).

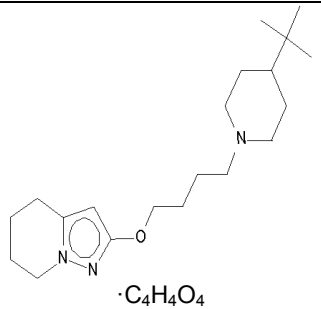
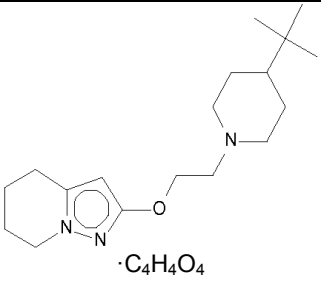
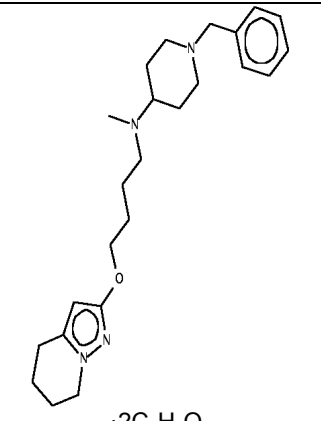
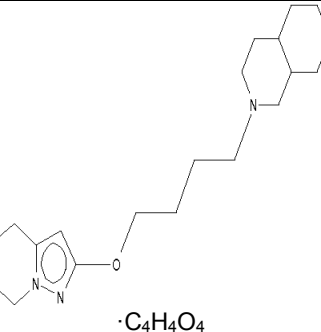
Se prepararon los ejemplos 54 a 104 de acuerdo con el procedimiento descrito en los ejemplos 52 y/o 53

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
54	 ·C ₂ H ₂ O ₄	oxalato de 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 5,46 (s, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 2H), 3,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,39 - 3,26 (m, 2H), 3,19 - 2,98 (m, 4H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 6H), 1,59 - 1,41 (m, 2H).
55	 ·C ₂ H ₂ O ₄	oxalato de N,N-dietil-2-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina	RMN de ¹ H (DMSO) δ: ppm 5,46 (s, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 3,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 3,11 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 6H).
56	 ·C ₂ H ₂ O ₄	oxalato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)morfolina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 5,37 (s, 1H), 4,00 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 4H), 3,12 - 2,99 (m, 4H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 6H).
57	 ·C ₂ H ₂ O ₄	oxalato de 4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)morfolina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 5,42 (s, 1H), 4,22 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 4H), 2,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,62 (m, 2H).
58	 ·C ₂ H ₂ O ₄	oxalato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 5,46 (s, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,36 - 3,13 (m, 4H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 6H), 1,80 - 1,62 (m, 2H).
59	 ·C ₂ H ₂ O ₄	oxalato de 2-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 5,38 (s, 1H), 4,00 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 - 2,99 (m, 4H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 6H), 1,78 - 1,62 (m, 6H).

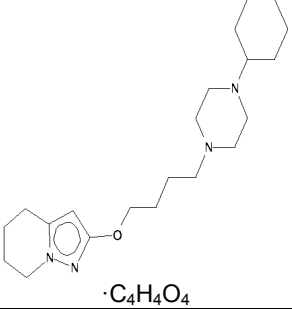
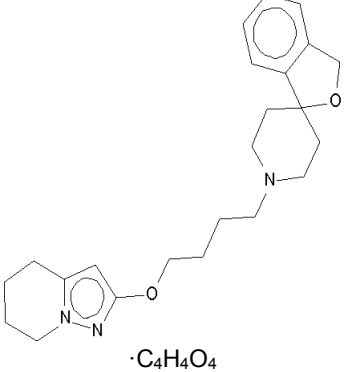
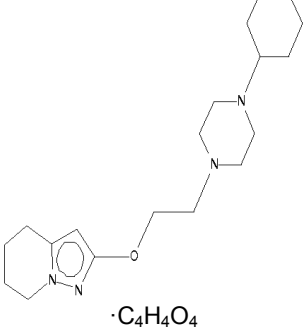
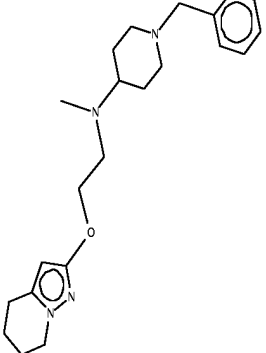
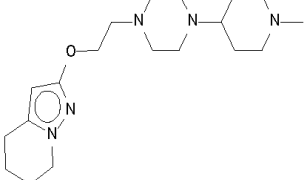
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
60	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ: ppm 5,38 (s, 1H), 4,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 3,31 - 2,84 (m, 4H), 2,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,59 (m, 10H), 1,59 - 1,43 (m, 2H).
61	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,30 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,17 - 1,92 (m, 6H), 1,90 - 1,73 (m, 7H), 1,55 - 1,28 (m, 1H).
62	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de N,N-dietil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 5,38 (s, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,82 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 7,3 Hz, 4H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 6H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 6H).
63	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de 2-(4-(4-phenilpiperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 5,39 (s, 1H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 4H), 1,83 - 1,65 (m, 4H).
64	 <p style="text-align: center;">·C₂H₂O₄</p>	oxalato de N-bencil-N-metil-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 7,48 - 7,30 (m, 5H), 5,42 (s, 1H), 4,26 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 2H), 2,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,78 - 1,60 (m, 2H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
65	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 6,02 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,02 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 - 3,41 (m, 2H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,93 - 2,74 (m, 2H), 2,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,97 - 1,59 (m, 10H), 1,53 - 1,17 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).
66	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,27 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 2H), 3,46 - 3,32 (m, 2H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,59 (m, 6H), 1,34 - 1,07 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).
67	 <p style="text-align: center;">·2C₄H₄O₄</p>	dimaleato de 1-bencil-N-metil-N-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperidin-4-amina	RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 7,47 - 7,37 (m, 5H), 6,27 (s, 4H), 5,43 (s, 1H), 4,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,88 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,59 - 3,32 (m, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,76 - 2,61 (m, 4H), 2,26 - 2,08 (m, 2H), 2,10 - 1,70 (m, 10H).
68	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 6,01 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 - 2,76 (m, 6H), 2,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,45 (m, 12H), 1,46 - 1,06 (m, 4H), 0,99 - 0,81 (m, 1H).

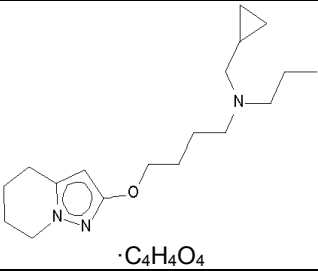
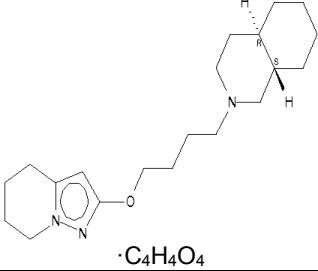
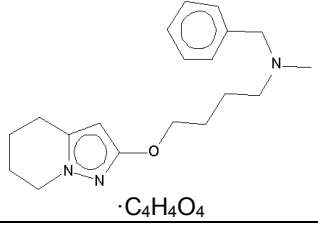
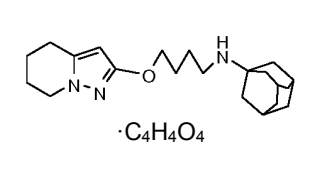
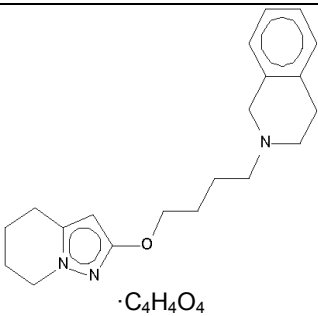
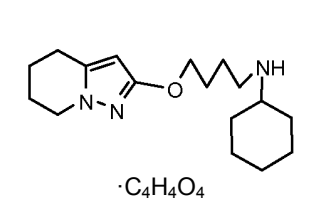
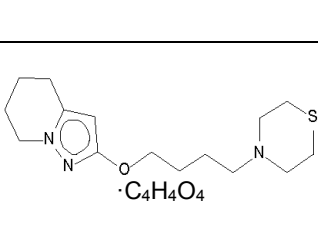
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
69	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm: 6,26 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,05 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,27 - 2,78 (m, 8H), 2,77 - 2,60 (m, 5H), 2,13 - 1,96 (m, 4H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,62 (m, 6H), 1,50 - 1,03 (m, 6H).
70	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 1'-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-3H-espiro-[isobenzofurano-1,4'-piperidina]	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 7,39 - 7,28 (m, 3H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,61 - 3,43 (m, 2H), 3,24 - 3,08 (m, 4H), 2,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,20 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,60 (m, 10H).
71	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,31 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48 - 3,08 (m, 9H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 1,88 (m, 4H), 1,88 - 1,64 (m, 3H), 1,57 - 1,04 (m, 5H).
72	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 1-bencil-N-metil-N-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)piperidin-4-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,49 - 7,34 (m, 5H), 6,29 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 2H), 3,92 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,99 - 3,77 (m, 2H), 3,44 - 3,20 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,69 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,55 - 2,35 (m, 1H), 2,26 - 2,07 (m, 4H), 2,04 - 1,93 (m, 4H), 1,93 - 1,39 (m, 2H).
73	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,36 - 4,17 (m, 2H), 3,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,48 - 3,23 (m, 1H), 3,02 - 2,48 (m, 17H), 2,15 - 1,89 (m, 4H), 1,88 - 1,43 (m, 4H).

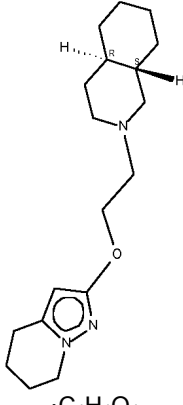
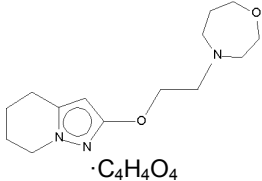
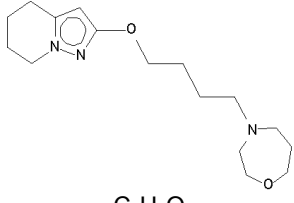
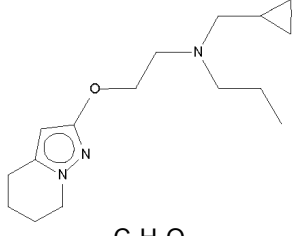
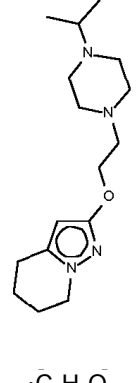
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
74	<p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 1'-(2-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 5,5, 3,7 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,40 - 3,24 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,35 (m, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,96 - 1,76 (m, 4H).
75	<p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de N-adamantil-2-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,29 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 3,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 2,71 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,15 (m, 3H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 6H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,58 (m, 6H).
76	<p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,22 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,25 - 3,08 (m, 4H), 3,59 - 3,00 (m, 2H), 2,81 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,00 - 2,55 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,10 - 1,88 (m, 9H), 1,88 - 1,74 (m, 6H).
77	<p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(2-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,30 - 7,16 (m, 3H), 7,11 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,69 - 4,54 (m, 2H), 4,53 - 4,34 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 - 3,51 (m, 4H), 3,33 - 3,15 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,69 (m, 2H).
78	<p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(azepan-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,30 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,64 - 3,41 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 6H), 1,88 - 1,75 (m, 7H), 1,71 - 1,53 (m, 3H).
79	<p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,27 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 2H), 3,06 - 2,80 (m, 4H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,40 (m, 2H), 2,18 - 1,46 (m, 19H).

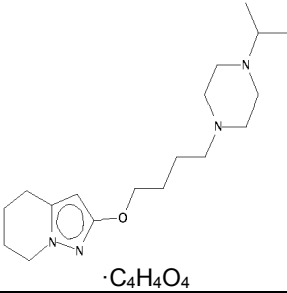
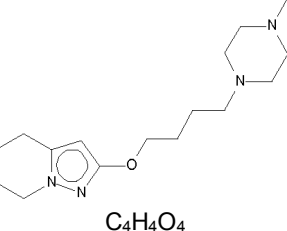
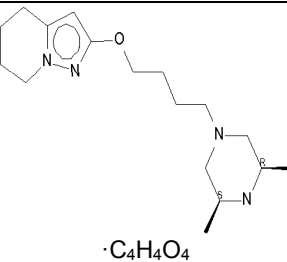
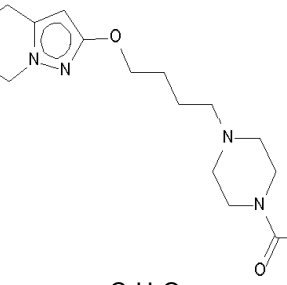
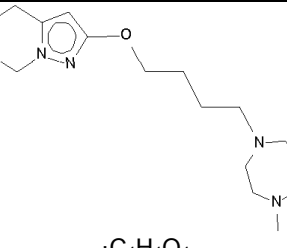
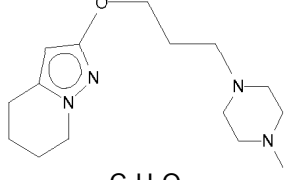
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
80	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,26 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,12 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,21 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,66 (m, 8H), 1,11 - 0,88 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,84 - 0,67 (m, 2H), 0,46 - 0,29 (m, 2H).
81	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de (4aR,8aS)-2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,09 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 1H), 3,47 - 3,31 (m, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,68 - 2,52 (m, 1H), 2,37 - 2,16 (m, 1H), 2,08 - 1,87 (m, 4H), 1,87 - 1,56 (m, 11H), 1,41 - 1,24 (m, 2H), 1,15 - 0,82 (m, 3H).
82	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de N-bencil-N-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,55 - 7,37 (m, 5H), 6,31 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,33 - 4,03 (m, 2H), 4,10 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,27 - 2,86 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,09 - 1,90 (m, 4H), 1,89 - 1,72 (m, 4H).
83	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de N-adamantil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,26 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,17 - 2,98 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,26 - 2,13 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 6H), 2,06 - 1,90 (m, 4H), 1,89 - 1,77 (m, 4H), 1,77 - 1,56 (m, 6H).
84	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de 2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,26 - 7,14 (m, 3H), 7,08 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,12 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,26 - 4,05 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,39 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 2,97 (m, 4H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,06 - 1,90 (m, 4H), 1,91 - 1,74 (m, 4H).
85	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de N-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)ciclohexanamina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 9,25 - 8,92 (m, 2H), 6,27 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 4H), 1,91 - 1,75 (m, 6H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,41 (m, 2H), 1,39 - 1,13 (m, 3H).
86	 ·C ₄ H ₄ O ₄	maleato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)tiomorfolina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,04 - 3,54 (m, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 3,45 - 2,51 (m, 8H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 2,10 - 1,88 (m, 4H), 1,88 - 1,69 (m, 4H).

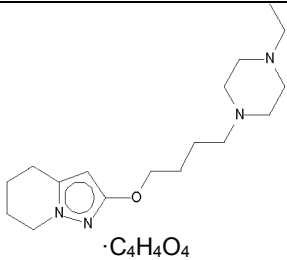
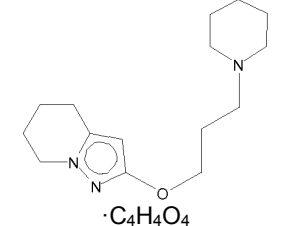
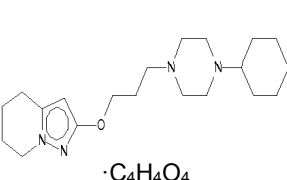
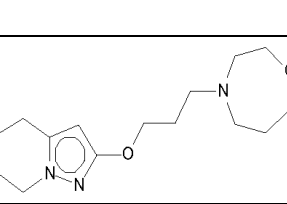
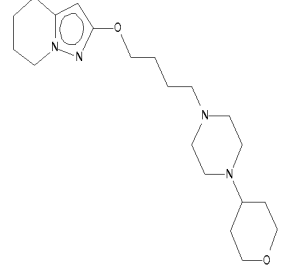
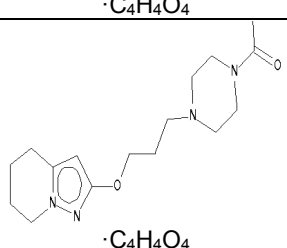
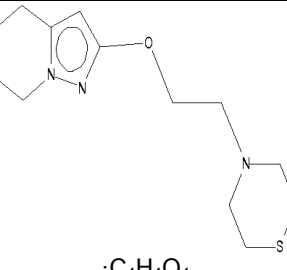
(continuación)

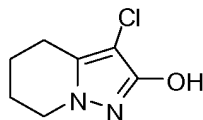
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
87	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p>maleato de (4aR,8aS)-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)decahidroisoquinolina</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 - 3,62 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,91 - 2,74 (m, 1H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,53 (m, 8H), 1,40 - 1,16 (m, 3H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 1,00 - 0,78 (m, 1H).</p>
88	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p>maleato de 4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,4-oxazepano</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 4H), 3,85 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,62 - 3,30 (m, 4H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,69 (m, 2H).</p>
89	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p>maleato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,4-oxazepano</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,11 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 - 3,89 (m, 4H), 3,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,75 - 2,82 (m, 3H), 3,27 - 3,11 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,53 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,89 (m, 4H), 1,89 - 1,73 (m, 4H).</p>
90	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p>maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-(2-(4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)propan-1-amina</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 6,29 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,68 - 3,52 (m, 2H), 3,30 - 3,13 (m, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,69 (m, 4H), 1,18 - 1,04 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,88 - 0,66 (m, 2H), 0,49 - 0,33 (m, 2H).</p>
91	 <p style="text-align: center;">·C₄H₄O₄</p>	<p>maleato de 2-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]piridina</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 6,31 (s, 4H), 5,37 (s, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,58 - 3,27 (m, 9H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 4H), 1,87 - 1,74 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 6H).</p>

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
92	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,63 - 3,17 (m, 2H), 3,08 - 2,75 (m, 4H), 2,75 - 2,40 (m, 3H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 4H), 1,71 - 1,47 (m, 4H), 1,44 - 1,15 (m, 6H).
93	 <p>C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,45 - 2,92 (m, 4H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,91 - 2,43 (m, 7H), 2,00 (dt, J = 11,9, 6,0 Hz, 3H), 1,89 - 1,61 (m, 8H).
94	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,65 - 3,39 (m, 2H), 3,26 - 3,08 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,84 - 2,50 (m, 4H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 6H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
95	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 1-(4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanon	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,32 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,12 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,03 - 3,84 (m, 6H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 3,49 - 2,67 (m, 4H), 2,72 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 4H), 1,93 - 1,68 (m, 4H).
96	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 - 3,15 (m, 6H), 3,13 - 3,05 (m, 2H), 2,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 6H).
97	 <p>·C₄H₄O₄</p>	maleato de 2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,51 - 2,47 (m, 13H), 2,75 - 2,62 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 4H), 1,89 - 1,70 (m, 2H).

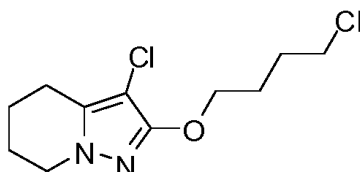
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
98		maleato de 2-(4-(4- etilpiperazin-1-il)butoxi)- 4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]piridina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,50 - 2,49 (m, 12H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,85 - 1,69 (m, 6H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
99		maleato de 2-(3-(piperidin- 1-il)propoxi)-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]piridina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6,28 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 4H), 1,94 - 1,74 (m, 3H), 1,48 - 1,35 (m, 1H).
100		maleato de 2-(3-(4- ciclohexilpiperazin-1- il)propoxi)-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]piridina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6,27 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,49 - 3,26 (m, 2H), 3,22 - 2,72 (m, 9H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,10 (s, 2H), 2,05 - 1,86 (m, 4H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,51 - 1,06 (m, 7H).
101		4-(3-(4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]piridin-2-iloxi)propil)-1,4- oxazepano	RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 5,29 (s, 1H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,74 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,91 - 2,66 (m, 6H), 2,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,08 - 1,85 (m, 6H), 1,82 - 1,67 (m, 2H).
102		maleato de 2-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4- il)piperazin-1- il)butiltetrahidro-2H-piran- 4-il)piperazin-1-il)butoxi)- 4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]piridina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6,27 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,09 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,64 - 2,40 (m, 11H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 10H).
103		maleato de 1-(4-(3- (4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]piridin-2- iloxi)propil)piperazin-1- il)etanona	RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6,31 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,18 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 6H), 3,35 - 2,99 (m, 6H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,73 (m, 4H).
104		maleato de 4-(2-(4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]piridin-2- iloxi)etil)tiomorfolina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 6,29 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 2H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 3,77 - 2,80 (m, 8H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 2H).

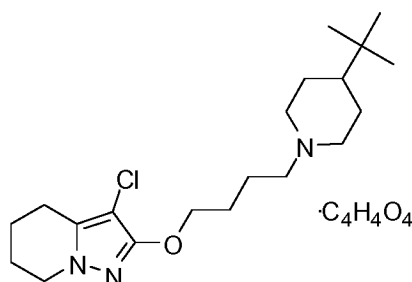
Síntesis de compuestos de fórmula general (Ie):**Ejemplo 105. Síntesis de maleato de 2-(4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)butoxi)-3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina****105a. Síntesis de 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ol**

5 A una disolución de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ol (400 mg, 2,895 mmol) en 30 ml de cloroformo (CHCl₃) a 0 °C, se le añadió gota a gota N-clorosuccinimida (425 mg, 3,185 mmol) en 20 ml de CHCl₃ durante 30 min. Se enfrió la mezcla a 0 °C durante 30 min. adicionales y finalmente se añadió agua a la disolución fría, y se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío proporcionando 325 mg de un sólido de color crema. Se agitó el residuo durante 18 h en dietil éter, se filtró la mezcla y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío proporcionando 275 mg de un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con gradiente de eluyente de éter petróleo/EtOAc desde 100:0 hasta 0:100 proporcionando 109 mg (22 %) de 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ol.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H).

15 105b. Síntesis de 3-cloro-2-(4-clorobutoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina a partir de 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ol

20 Se agitó una disolución de 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ol (52 mg, 0,301 mmol), 1-bromo-4-clorobutano (69 µl, 0,603 mmol), carbonato de potasio (125 mg, 0,904 mmol) y NaI catalítico en 4 ml de DMF, durante 48 h a temperatura ambiente protegido de la incidencia de luz. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con dietil éter y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas y se evaporaron a vacío proporcionando 87 mg de aceite de color amarillo. Se agitó una disolución del aceite en diclorometano, con carbón y gel de sílice durante 15 min. a temperatura ambiente. Después, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando 77 mg (97 %) de aceite de color amarillo pálido.

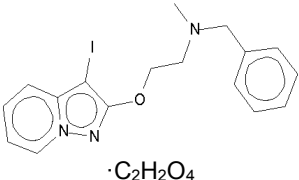
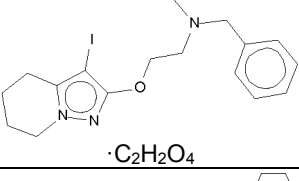
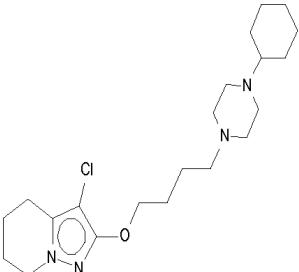
25 105c. Síntesis de maleato de 2-(4-(4-*terc*-butilpiperidin-1-il)butoxi)-3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina (Ejemplo 105)

30 Se calentó una disolución de 3-cloro-2-(4-clorobutoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina (54 mg, 0,205 mmol), carbonato de potasio (85 mg, 0,616 mmol), clorhidrato de 4-(*terc*-butil)piperidina (55 mg, 0,308 mmol) y NaI (cantidad catalítica) en 2 ml DMF, a 90 °C bajo nitrógeno durante 18 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se añadieron agua y EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró a vacío proporcionando 79 mg de aceite de color amarillo purificado mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con gradiente de eluyente de EtOAc/MeOH de desde 100:0 hasta 80:20 y NH₄OH al 1 % proporcionando 57 mg (75 %) de aceite incoloro. Se obtuvo la sal de maleato siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo 1.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 6,26 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77 - 3,59 (m, 2H), 3,20 - 2,98 (m, 2H), 2,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,46 (m, 2H), 2,09 - 1,64 (m, 12H), 1,31 - 1,12 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Alternativamente, puede obtenerse el ejemplo 105 a partir de 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ol (compuesto de fórmula IVe).

Se prepararon los ejemplos 106 a 108 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 105 o a partir de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) mediante halogenación directa con X₂ o halosuccinimida (NXS):

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
106		oxalato de N-bencil-2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-metiletanamina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 8,53 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,26 (m, 7H), 6,82 (dt, J = 7,0, 4,1 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 3H).
107		oxalato de N-bencil-2-(3-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-metiletanamina	RMN de ¹ H (DMSO) δ ppm: 7,51 - 7,28 (m, 5H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,55 - 2,40 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,63 (m, 2H).
108		3-cloro-2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 4,19 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 6H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,72 (m, 8H), 1,72 - 1,58 (m, 4H), 1,35 - 1,03 (m, 6H).

Estudio farmacológico

- 5 Se realizaron ensayos de unión y preparación de membranas cerebrales para el receptor σ₁ tal como se describe (DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner y 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) con algunas modificaciones. Se homogeneizaron los cerebros de cobayas en 10 vol. (p/v) de Tris-HCl 50 mM sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un aparato 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 de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min. y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4 °C. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl recién preparado (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

- 15 El radioligando usado fue [³H](+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200 μl. Se inició la incubación con la adición de 100 μl de membrana en una concentración de tejido final de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/ml y el tiempo de incubación fue de 150 min. a 37 °C. Tras la incubación, se recogieron las membranas sobre placas de filtro de fibra de vidrio pretratadas (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilenimina al 0,1 %. Se lavaron los filtros dos veces con 200 μl de tampón de lavado (Tris Cl 50 mM, pH = 7,4) y luego se añadieron 25 μl de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejó que se fijasen las microplacas durante varias horas y luego se cuantificaron mediante espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no específica con haloperidol 1 μM.

Resultados farmacológicos

Ej.	Ki (nM)
1	16,3
2	37,6
3	90,1
4	48,0
5	42,3
6	23,3
8	22,2
10	75,4
12	19,5

(continuación)

Ej.	Ki (nM)
17	117,6
18	14,7
19	74,9
20	50,7
21	3,8
22	3,6
23	30,1
24	4,5
25	19,6
26	11,0
27	9,1
28	19,9
29	11,3
30	6,2
31	21,0
32	14,5
34	5,7
35	10,6
36	20,0
37	14,2
39	6,35
40	41,1
41	14,7
42	3,6
43	28,1
47	14,1
48	15,8
49	7,0
50	9,7
51	8,3
53	25,9
56	180,7
59	167,3
60	40,7
61	28,5
63	9,2
64	15,4
65	8,3
66	5,5
67	65,7
68	7,3
69	41,6

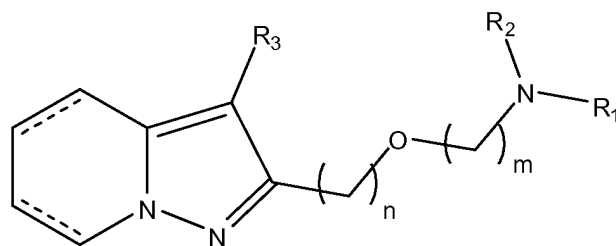
ES 2 687 518 T3

(continuación)

Ej.	Ki (nM)
70	21,6
71	39,3
72	35,0
74	30,6
75	31,7
78	26,1
80	25,0
81	12,8
82	8,1
83	34,8
84	15,7
85	42,5
86	8,4
87	3,3
89	10,1
90	28,5
91	194,8
92	182,3
93	166,8
96	179,5
98	138,5
99	97,2
100	37,1
101	48,1
105	13,3
106	5,8
107	2,95
108	11,4

REIVINDICACIONES

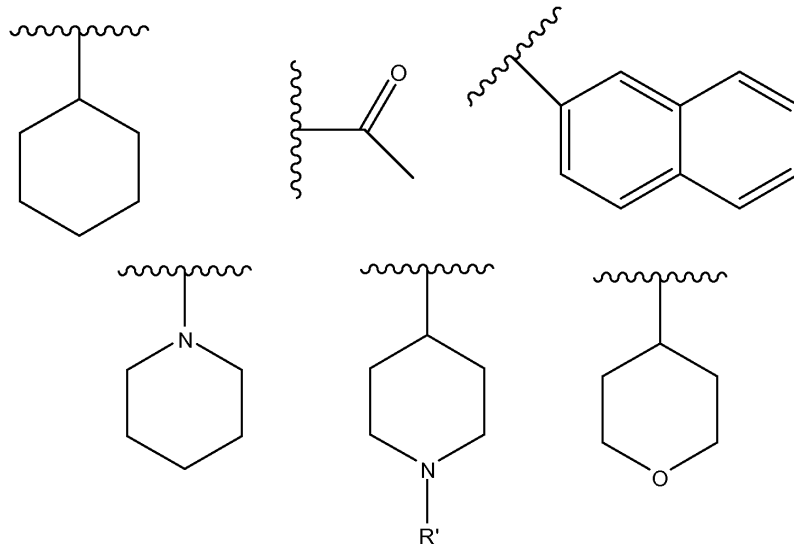
1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que

- 5 **R₁** y **R₂** representan independientemente hidrógeno; un radical C₁₋₁₀ alifático saturado o insaturado, ramificado o no ramificado; un arilo no sustituido; un radical heteroarilo no sustituido; un radical cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo seleccionado de N, O o S y opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un radical cicloalquilalquilo C₁₋₁₀; un radical arilalquilo C₁₋₁₀; o un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀;
- 10 o **R₁** y **R₂** junto con el nitrógeno puente forman un cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo seleccionado de N, O o S y opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' por lo que R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o con un grupo seleccionado de:
- 15



- 20 o **R₁** y **R₂** junto con el nitrógeno puente forman cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo seleccionado de N, O o S, que puede condensarse para formar un sistema de anillos con otro cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo seleccionado de N, O o S; o que puede condensarse para formar un sistema de anillos con un radical arilo; o que puede espirocondensarse con un grupo arilo o heteroarilo;

25 **R₃** representa hidrógeno o halógeno;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2, 3 o 4;

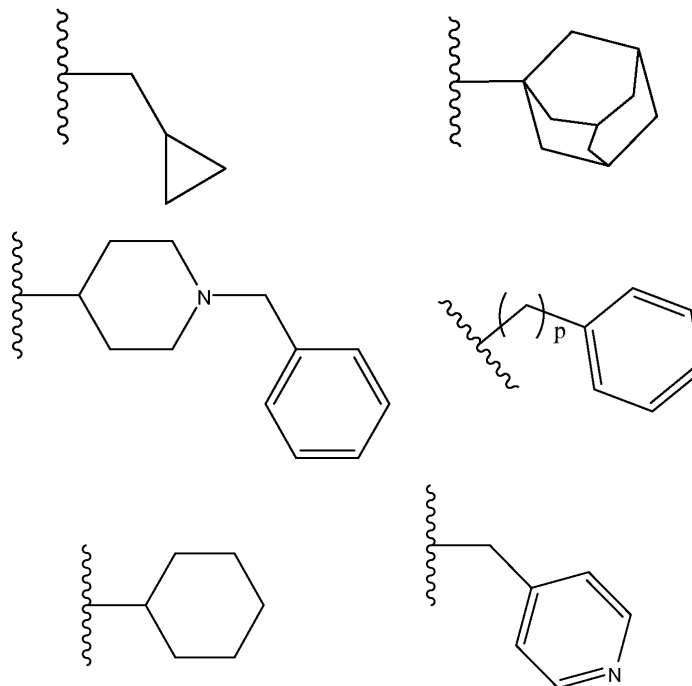
y ---- representa un enlace opcionalmente doble;

con la condición de que cuando **R₁** y **R₂** junto con el nitrógeno puente forman una piperidina, **R₃** es hidrógeno y **n** es 0, **m** no es 3;

30 o una sal, un estereoisómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

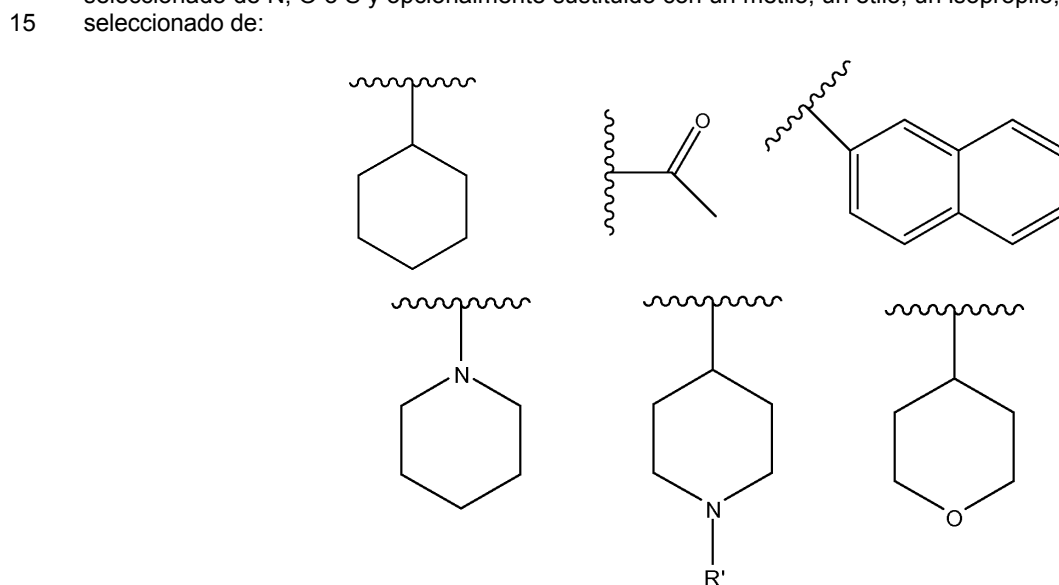
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R₁** y **R₂** representan independientemente hidrógeno; un radical C₁₋₁₀ alifático, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un radical cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo seleccionado de N, O o S y opcionalmente sustituido con un grupo bencilo; un radical cicloalquilalquilo C₁₋₁₀; un radical arilalquilo C₁₋₁₀; un radical heteroarilalquilo C₁₋₁₀.

5 3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que **R₁** y **R₂** representan independientemente hidrógeno, un metilo, un etilo, un propilo o un grupo seleccionado de:



10 en los que p es 1 o 2.

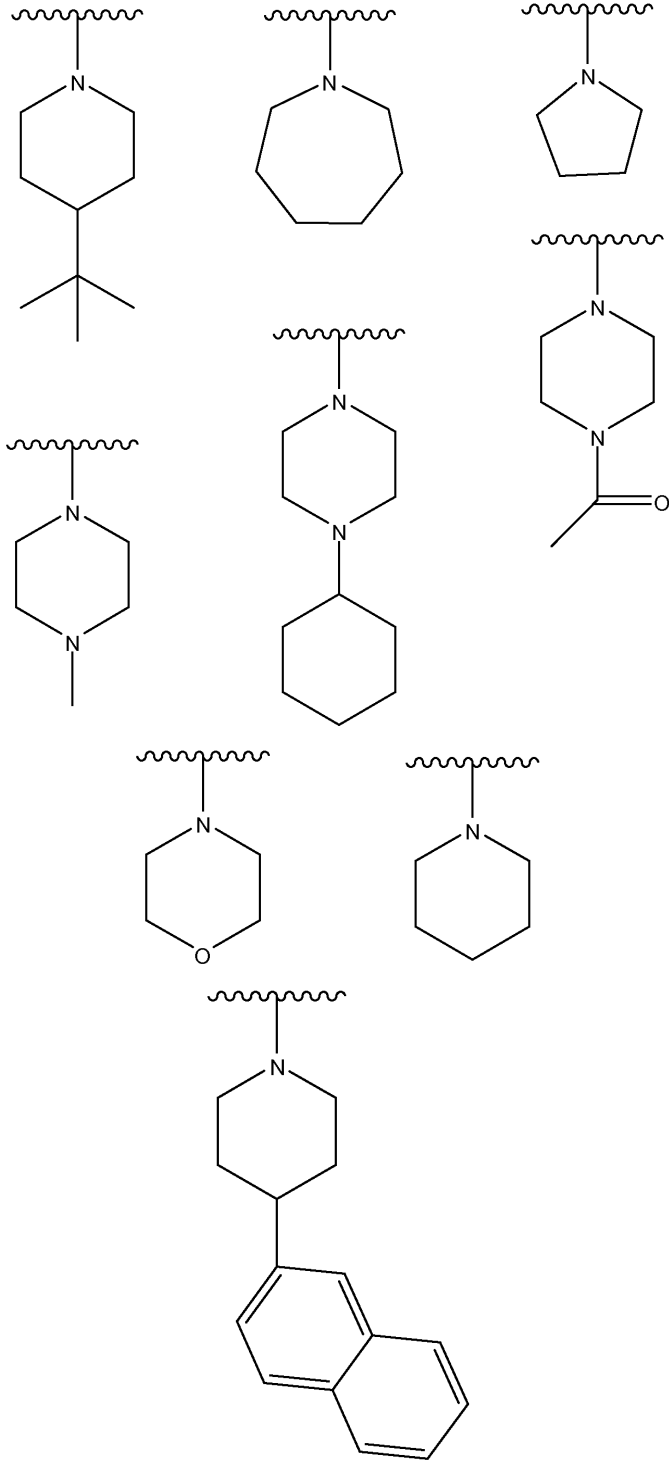
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R₁** y **R₂** junto con el nitrógeno puente forman un cicloalquilo C₃₋₉ que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro de anillo seleccionado de N, O o S y opcionalmente sustituido con un metilo, un etilo, un isopropilo, un terc-butilo o un grupo seleccionado de:

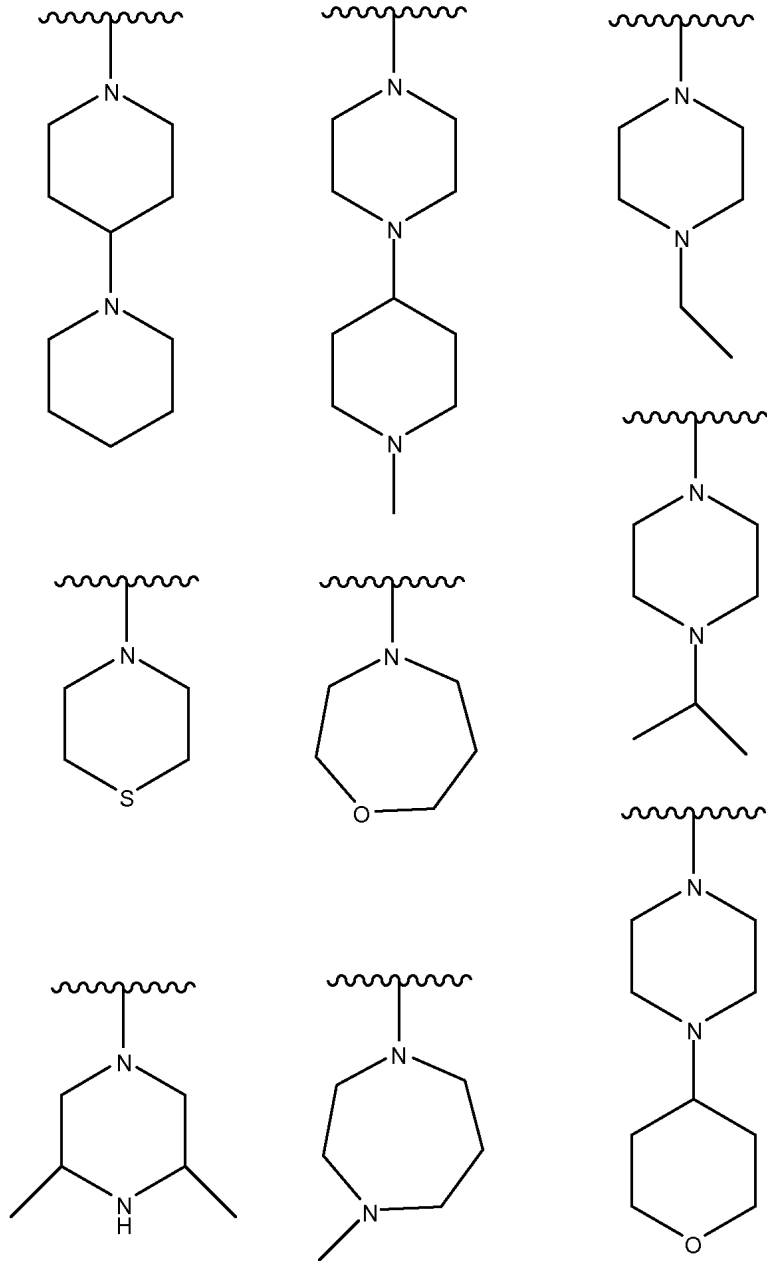


en los que R' es preferentemente un alquilo C₁₋₆.

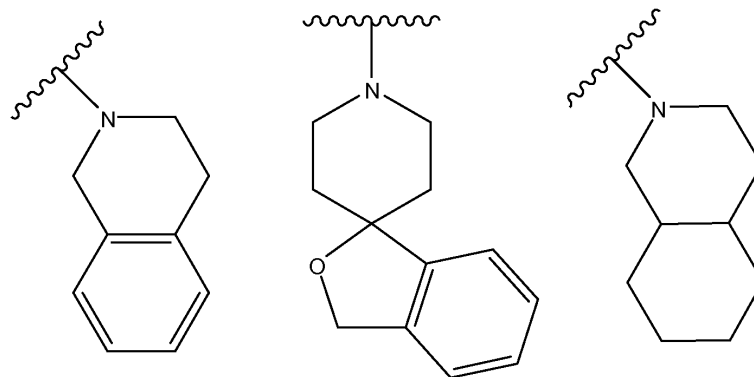
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en el que **R₁** y **R₂** junto con el nitrógeno puente representan una de las siguientes estructuras:

20





6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 junto con el nitrógeno puente forman cicloalquilo C_{3-9} que se condensa o se espirocondensa con otro anillo o sistema de anillos para formar una de las siguientes estructuras:



5

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado de:

- maleato de 2-((4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butan-1-amina;
- 5 • maleato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- maleato de N-adamantil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butan-1-amina;
- maleato de 1'-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- 10 • maleato de 2-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-((4-(azepan-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-((4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridina;
- 1-(4-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetilpirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- 15 • difumarato de 1-bencil-N-metil-N-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperidin-4-amina;
- 4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)morfolina;
- oxalato de 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N,N-dietil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- 20 • oxalato de 4-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)morfolina;
- oxalato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N,N-dietil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- oxalato de 2-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N-bencil-N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- 25 • oxalato de N-bencil-N-metil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- 2-(4-(4-(naftalen-2-il)piperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 1'-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- dimaleato de 2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- 30 • clorhidrato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- clorhidrato de N-metil-N-fenil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- diclorhidrato de N-metil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-(piridin-4-ilmetil)butan-1-amina;
- difumarato de 2-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- fumarato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina;
- 35 • maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- maleato de 2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- maleato de N-adamantil-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-butan-1-amina;
- dimaleato de 2-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- 40 • maleato de N-metil-N-fenil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- dimaleato de 1-bencil-N-metil-N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)piperidin-4-amina;
- maleato de 2-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)decahidroisoquinolina;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)propan-1-amina;
- maleato de 2-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 45 • dimaleato de 2-(2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- dimaleato de 2-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- dimaleato de 2-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- dimaleato de 1'-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- maleato de 2-(4-(azepan-1-il)butoxi)pirazolo[1,5-a]piridina;
- 50 • maleato de N-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)ciclohexanamina;
- maleato de (4aR,8aS)-2-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina;
- maleato de 2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(2-(azepan-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 55 • oxalato de N,N-dietil-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- oxalato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)morfolina;
- oxalato de 4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)morfolina;
- oxalato de 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de 2-(4-(pirrolidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 60 • oxalato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(piperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N,N-dietil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;

- oxalato de N-bencil-N-metil-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- maleato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- dimaleato de 1-bencil-N-metil-N-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperidin-4-amina;
- 5 • maleato de 2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina;
- maleato de 2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 1'-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- maleato de 2-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 10 • maleato de 1-bencil-N-metil-N-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)piperidin-4-amina;
- maleato de 2-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 1'-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina];
- maleato de N-adamantil-2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etanamina;
- maleato de 2-(2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 15 • maleato de 2-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- maleato de 2-(4-(azepan-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- maleato de (4aR,8aS)-2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)decahidroisoquinolina;
- 20 • maleato de N-bencil-N-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- maleato de N-adamantil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butan-1-amina;
- maleato de 2-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- maleato de N-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)ciclohexanamina;
- maleato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)tiomorfolina;
- 25 • maleato de (4aR,8aS)-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)decahidroisoquinolina;
- maleato de 4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)-1,4-oxazepano;
- maleato de 4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)-1,4-oxazepano;
- maleato de N-(ciclopropilmetil)-N-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)propan-1-amina;
- maleato de 2-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 30 • maleato de 2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(4-(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 1-(4-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)butil)piperazin-1-il)etanona;
- maleato de 2-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 35 • maleato de 2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 2-(3-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)propoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 4-(3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)propil)-1,4-oxazepano;
- 40 • maleato de 2-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)butiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- maleato de 1-(4-(3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)propil)piperazin-1-il)etanona;
- maleato de 4-(2-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)etil)tiomorfolina;
- maleato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)-3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 45 • 3-cloro-2-(4-clorobutoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina a partir de 3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ol;
- maleato de 2-(4-(4-terc-butilpiperidin-1-il)butoxi)-3-cloro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- oxalato de N-bencil-2-(3-yodopirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-metiletanamina;
- oxalato de N-bencil-2-(3-yodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-iloxi)-N-metiletanamina;
- 50 • 3-cloro-2-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)butoxi)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como medicamento.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma.

55 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad o afección es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la alodinia es alodinia mecánica o alodinia térmica.

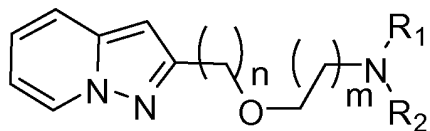
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el dolor neuropático es hiperpatía.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad es diarrea, trastornos de

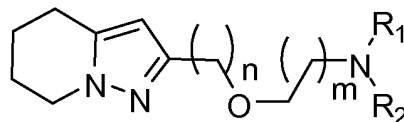
lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de atención, memoria y aprendizaje, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, drogadicción y adicción a sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunes.

5

14. Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (Ia) o (Ib):

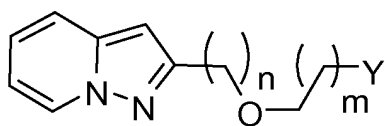


(Ia)

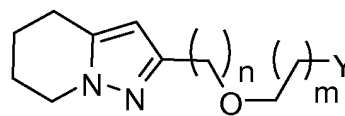


(Ib)

que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula (IIa) o (IIb) respectivamente:

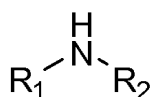


(IIa)



(IIb)

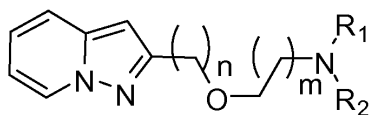
10 con un compuesto de fórmula (III):



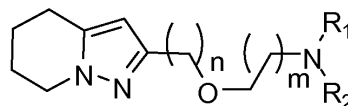
(III)

en un disolvente orgánico, en presencia de una base orgánica o inorgánica y opcionalmente en presencia de un agente activante, en la que R_1 , R_2 , n y m tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 e Y es un grupo saliente.

15 15. Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (Ia) o (Ib):

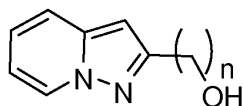


(Ia)

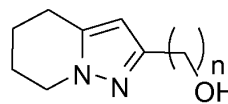


(Ib)

que comprende hacer reaccionar, respectivamente, compuestos de fórmula (IVa) y (IVb):

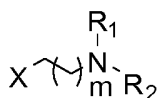


(IVa)



(IVb)

con un compuesto de fórmula (V):

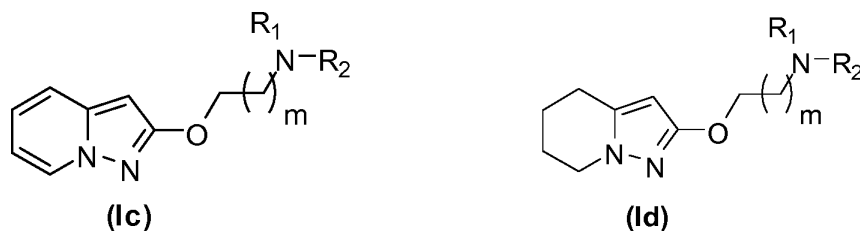


(V)

20

en un disolvente orgánico, en presencia de una base orgánica o inorgánica y opcionalmente en presencia de un agente activante, en la que R_1 , R_2 , n y m tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente.

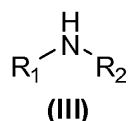
16. Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (Ic) o (Id):



que comprende hacer reaccionar, respectivamente, compuestos de fórmula (IIc) y (IIId):

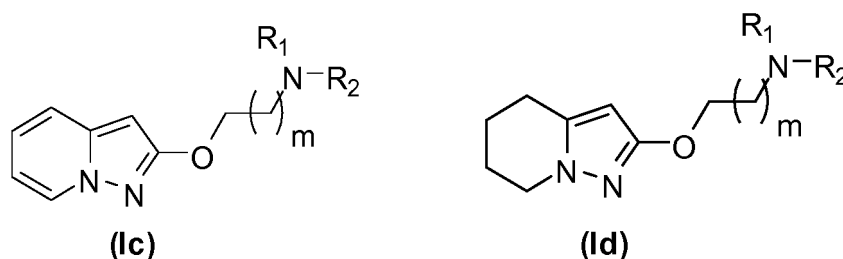


5 con un compuesto de fórmula (III):



en agua o un disolvente orgánico, en presencia de una base orgánica o inorgánica y opcionalmente en presencia de un agente activante, en la que R_1 , R_2 y m tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 e Y es un grupo saliente.

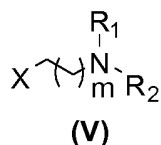
10 17. Un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (Ic) o (Id):



que comprende hacer reaccionar, respectivamente, compuestos de fórmula (IVc) y (IVd):

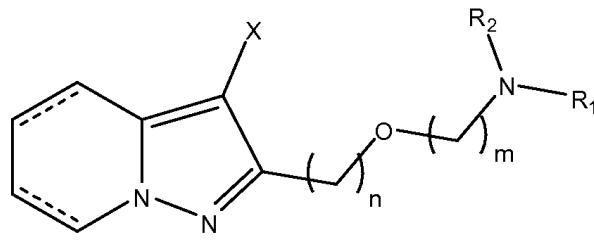


con un compuesto de fórmula (V):



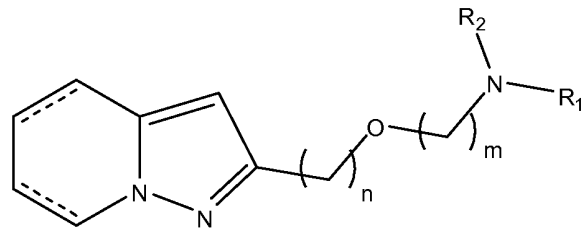
15 en un disolvente orgánico, en presencia de una base orgánica o inorgánica y opcionalmente en presencia de un agente activante, en la que R_1 , R_2 y m tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente.

18. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Ie):



(Ie)

en la que R_1 , R_2 , n y m tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y X es un halógeno, comprendiendo el procedimiento halogenación directa con X_2 o halosuccinimida un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal, un estereoisómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.