



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 434**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01959731 .9**
86 Fecha de presentación : **10.08.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1309591**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2003**

54 Título: **Pirazoles sustituidos.**

30 Prioridad: **14.08.2000 US 225138 P**
10.08.2001 US 928122

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

73 Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
920 U.S. Route 202, P.O. Box 300
Raritan, New Jersey 08869-0602, US

72 Inventor/es: **Breitenbucher, J., Guy;**
Cai, Hui;
Edwards, James, P.;
Grice, Cheryl, A.;
Gustin, Darin, J.;
Khatuya, Haripada;
Meduna, Steven, P.;
Pio, Barbara, A.;
Tays, Kevin, L.;
Wei, Jianmei y
Beavers, Mary Pat

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 281 434 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

Pirazoles sustituidos.

5 Esta invención se refiere a una serie de pirazoles sustituidos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y a intermedios utilizados en su fabricación, y a los métodos de utilización de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La Catepsina S (EC 3,4,22,27) es una cisteína proteasa de la familia de la papaína encontrada principalmente en los lisosomas (Bromme, D.; McGrath, M. E. High Level Expression y Crystallization of Recombinant Human Cathepsin S. *Protein Science* **1996**, 5, 789-791).

15 El papel de la catepsina S en la respuesta inmunitaria es esperado por su distribución tisular: la catepsina S se encuentra principalmente en los tejidos linfáticos, los nódulos linfáticos, el bazo, los linfocitos B, y los macrófagos (Kirschke, H. Chapter 211. Cathepsin S. In Handbook of Proteolytic Enzymes. Barrett, A. J.; Rawlings, N. D.; Woessner, J. F., Eds. San Diego: Academic Press, 1998. pp. 621-624.). Se ha demostrado en modelos animales que los inhibidores de la Catepsina S modulan la presentación de antígenos y son eficaces en un modelo animal de asma (Riese, R. J.; Mitchell, R. N.; Villadangos, J. A.; Shi, G.-P.; Palmer, J. T.; Karp, E. R.; De Sanctis, G. T.; Ploegh, H. L.; Chapman, H. A. Cathepsin S Activity Regulates Antigen Presentation and Immunity. *J. Clin. Invest.* **1998**, 101, 2351-2363 y Shi, G.-P.; Villadangos, J. A.; Dranoff, G.; Small, C.; Gu, L.; Haley, K. J.; Riese, R.; Ploegh, H. L.; Chapman, H. A. Cathepsin S Required for Normal MHC Class II Peptide Loading y Germinal Center Development. *Immunity* **1999**, 10, 197-206.).

25 Los ratones en los que el gen que codifica la catepsina S ha sido anulado son menos susceptibles a la artritis inducida por colágeno y sus sistemas inmunitarios tienen deteriorada la capacidad para responder a los antígenos (Nakagawa, T. Y.; Brissette, W. H.; Lira, P. D.; Griffiths, R. J.; Petrushova, N.; Stock, J.; McNeish, J. D.; Eastman, S. E.; Howard, E. D.; Clarke, S. R. M.; Rosloniec, E. F.; Elliott, E. A.; Rudensky, A. Y. Impaired Invariant Chain Degradation and Antigen Presentation y Diminished Collagen-Induced Arthritis in Cathepsin S Null Mice. *Immunity* **1999**, 10, 207-217).

30 Estos datos demuestran que los compuestos que inhiben la actividad proteolítica de la catepsina S humana deben encontrar utilidad en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias crónicas incluyendo, pero no limitadas a, lupus, artritis reumatoide, y asma; y tienen la utilidad potencial de modular la respuesta inmunitaria frente al trasplante de tejidos.

35 Existen numerosos inhibidores de la catepsina S referidos en la literatura. Las patentes más importantes se enumeran más abajo.

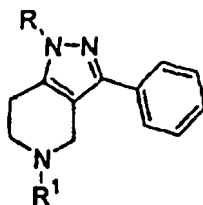
40 Ciertos nitrilos dipeptídicos son reivindicados por Novartis como inhibidores de la catepsina S en: Altmann, *et. al.* WO-99/24460.

45 Las vinilsulfonas dipeptídicas son reivindicadas por Arris (ahora Axys) como inhibidores de la cisteína proteasa (incluyendo la catepsina S) en: Palmer, *et. al.* US-5976858.

Ciertas sulfonamidas peptídicas son reivindicadas por Arris/Axys como inhibidores de la cisteína proteasa (incluyendo la catepsina S) en: Palmer, *et. al.* US-5776718 (cedida a Arris, ahora Axys) & Klaus, *et. al.* US-6030946 (cedida a Axys).

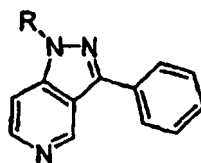
50 Los compuestos en cierto modo similares a los de la presente invención son descritos en las siguientes referencias.

55 Winters, *et. al.* (Winters, G.; Sala, A.; Barona, D.; Baldoli, E. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 934-940; Singh, P.; Sharma, R. C. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1990**, 9, 29-32; Winters, G.; Sala, A.; Barona, D. in US-4500525 (1985)) han descrito pirazoles bicíclicos del tipo mostrado más abajo. R nunca contiene un anillo heterocíclico y no se atribuye ninguna actividad inhibidora de proteasas a estas moléculas; se les atribuye la modulación de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$.



65 Shutske, *et. al.* reivindican los pirazoles bicíclicos de más abajo. El anillo de piridina es aromático en su sistema (Shutske, G. M.; Kapples, K. J.; Tomer, J. D. US-5264576 (1993)). Aunque se hace referencia a que R es un conector

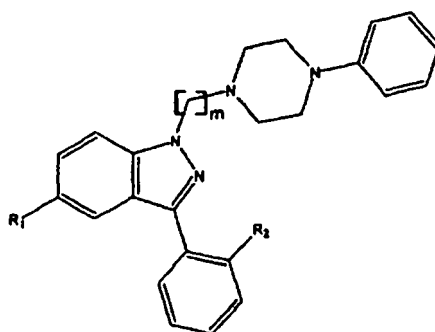
para un heterociclo, las reivindicaciones especifican solamente R = hidrógeno. Los compuestos son referidos como inhibidores de la re-absorción de serotonina.



El compuesto 2-[4-[4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)butil]-1-piperazinil]pirimidina es conocido de la EP-382637, que describe pirimidinas que tienen propiedades ansiolíticas. Este compuesto y sus análogos se describen adicionalmente en EP-502786 como agentes del sistema cardiovascular y nervioso central. Las formulaciones farmacéuticas con semejantes compuestos se describen en EP-655248 para su uso en el tratamiento de la secreción gástrica y como agentes anti-úlceras. En WO-9721439 se describen medicamentos con tales compuestos para tratar los trastornos obsesivo compulsivos, la apnea del sueño, las disfunciones sexuales, la emesis y el mareo por movimiento.

Los compuestos de 5-metil-3-fenil-1-[4-(4-fenil-1-piperazinil)butil]-1H-indazol y 5-bromo-3-(2-clorofenil)-1-[4-(4-fenil-1-piperazinil)butil]-1H-indazol, en particular las sales hidrocioruro de los mismos, son conocidos de WO-9852940 y CA 122:314528, donde estos compuestos y compuestos similares se describen como inhibidores de quinasas en la primera referencia y por poseer afinidad por los receptores de benzodiazepina en la última referencia.

Andronati *et al* (1999) Phamazie 54, 99-101 describen derivados de 3-arilindazol con afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y dopamina D₁. En particular, este documento describe compuestos de la siguiente fórmula:

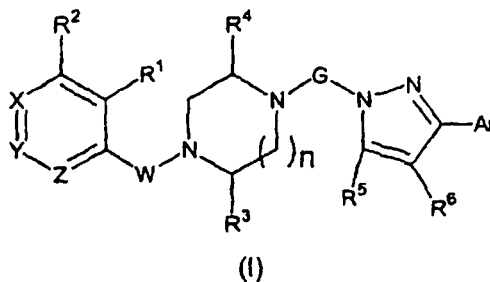


donde R₁ es CH₃, R₂ es H y m es 4; R₁ es Cl, R₂ es H y m es 4; R₁ es Br, R₂ es H y m es 4; y R₁ es Br, R₂ es Cl y m es 4.

En JP 52-14765 y GB-A-1489280 se describen derivados de indazol que tienen actividad tranquilizante, actividad anti-depresiva, actividad anti-inflamatoria, actividad circulatoria etc., que se dice que son útiles como medicamentos. En particular, estos documentos describen un compuesto de la fórmula anterior donde R₁ es CH₃, R₂ es H y m es 3.

Compendio de la invención

La presente invención hace referencia a los compuestos representados por la fórmula (I):



donde:

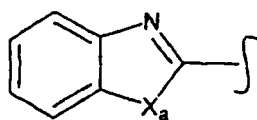
R¹ es hidrógeno, azido, halógeno, alcoxi C₁-C₅, hidroxil, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, ciano, nitro, R⁷R⁸N, acilo C₂-C₈, R⁹OC=O, R¹⁰R¹¹NC=O, o R¹⁰R¹¹NSO₂; o R¹ se toma junto con W como se describe más abajo;

ES 2 281 434 T3

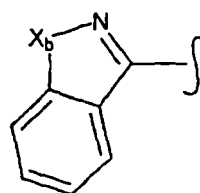
- R^2 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , ciano, o $R^{48}R^{49}N$; alternativamente, R^1 y R^2 se pueden tomar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser insaturado o aromático;
- 5 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_5 ;
- R^5 y R^6 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico de seis miembros, cuyo anillo puede ser insaturado o aromático, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, amino, nitro, R^{40} , $R^{40}O-$, $R^{40}S-$, $R^{41}O-$ (alqueno C_1-C_5)-, $R^{40}O(C=O)-$, $R^{40}(C=O)-$, $R^{40}(C=S)-$, $R^{40}(C=O)O-$, $R^{40}O(C=O)(C=O)-$, $R^{40}SO_2$, $NHR^{62}(C=NH)-$, $NHR^{62}SO_2-$, y $NHR^{62}(C=O)-$;
- 10 R^{40} es H, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , fenilo, bencilo, fenetilo, heterociclilo C_1-C_5 , heterociclil(C_1-C_5)alqueno C_1-C_5 , amino, o mono- o dialquil(C_1-C_5)amino, o $R^{58}OR^{59}$, donde R^{58} es H, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , fenilo, bencilo, fenetilo, heterociclilo C_1-C_5 , o heterociclil-(C_1-C_5)alqueno C_1-C_6 y R^{59} es alqueno C_1-C_5 , fenileno, o heterociclilo C_1-C_5 divalente; y
- 15 R^{62} puede ser H además de los valores para R^{40} ;
- R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, naftilo, heterociclilo C_1-C_5 , acilo C_2-C_8 , aroilo, $R^{27}OC=O$, $R^{28}R^{29}NC=O$, $R^{27}SO$, $R^{27}SO_2$, o $R^{28}R^{29}NSO_2$;
- 20 R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;
- alternativamente, R^7 y R^8 se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;
- 25 R^9 es alquilo C_1-C_5 , fenilo, naftilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;
- R^{21} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, naftilo, heterociclilo C_1-C_5 , acilo C_2-C_8 , aroilo, $R^{30}OC=O$, $R^{31}R^{32}NC=O$, $R^{30}SO$, $R^{30}SO_2$, o $R^{31}R^{32}NSO_2$;
- 30 R^{22} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;
- alternativamente, R^{21} y R^{22} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;
- 35 cada uno de R^{23} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{33} , R^{44} , R^{45} , y R^{50} es alquilo C_1-C_5 , fenilo, naftilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;
- R^{24} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, naftilo, heterociclilo C_1-C_5 , acilo C_2-C_8 , aroilo, $R^{33}OC=O$, $R^{34}R^{35}NC=O$, $R^{33}SO$, $R^{33}SO_2$, o $R^{34}R^{35}NSO_2$;
- 40 R^{25} es hidrógeno, C_1-C_5 alquilo, alqueno C_3-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;
- alternativamente, R^{24} y R^{25} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;
- 45 cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ; alternativamente, R^{10} y R^{11} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;
- 50 cada uno de R^{28} , R^{29} , R^{31} , R^{32} , R^{34} , R^{35} , R^{46} , R^{47} , R^{51} y R^{52} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;
- alternativamente, R^{28} y R^{29} , R^{31} y R^{32} , R^{34} y R^{35} , R^{46} y R^{47} , o R^{51} y R^{52} , independientemente, se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;
- 55 n es 1 o 2;
- 60 G representa alqueno C_3-C_6 o alcanodiilo C_3-C_6 , opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , oxo, hidroximino, CO_2R^{60} , $R^{60}R^{61}NCO_2$, (L)-alqueno C_1-C_4 -, (L)-alcoxi C_1-C_5 , N_3 , o [(L)-alqueno(C_1-C_5)]amino;
- 65 cada uno de R^{60} y R^{61} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, bencilo, fenetilo, o heterociclilo C_1-C_5 ; alternativamente R^{60} y R^{61} , se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituidos, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

ES 2 281 434 T3

- L es amino, mono- o dialquil(C₁-C₅)-amino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, o piperazinilo, donde los nitrógenos del anillo disponibles pueden ser opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₅, bencilo, acilo C₂-C₅, alquil(C₁-C₅)sulfonilo o alquil(C₁-C₅)-oxicarbonilo;
- 5 X es nitrógeno o R¹²C;
- Y es nitrógeno o R¹³C;
- 10 Z es nitrógeno o R¹⁴C;
- R¹² es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, ciano, nitro, R²¹R²²N, acilo C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₅, heterociclilo C₁-C₅, heterocicli(C₁-C₅)alquileo C₁-C₅, R²³OC=O, R²³O(C=O)NH-, R²³SO, R²²NHCO-, R²²NH(C=O)NH-, R²³(alquilen C₁-C₄)NHCO-, R²³SO₂, o R²³SO₂NH-;
- 15 R¹³ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, ciano, nitro, R⁴²R⁴³N, acilo C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₅, heterociclilo C₁-C₅, heterocicli(C₁-C₅)alquileo C₁-C₅, R⁴⁴OC=O, R⁴⁴O(C=O)NH-, R⁴⁴SO, R⁴³NHCO-, R⁴³NH(C=O)NH-, R⁴⁴(alquilen C₁-C₄)-NHCO-, R⁴⁴SO₂, o R⁴⁴SO₂NH-;
- 20 R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, ciano, nitro, R²⁴R²⁵N, acilo C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₅, heterociclilo C₁-C₅, heterocicli(C₁-C₅)alquileo C₁-C₅, R²⁶OC=O, R²⁶O(C=O)NH-, R²⁶SO, R²⁵NHCO-, R²⁵NH(C=O)NH-, R²⁶(alquileo C₁-C₄)-NHCO-, R²⁶SO₂, o R²⁶SO₂NH-;
- alternativamente, R¹² y R¹³ o R¹² y R² o R¹³ y R¹⁴ se pueden tomar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser insaturado o aromático;
- 25 Ar representa un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, ciano, azido, nitro, R¹⁵R¹⁶N, R¹⁷SO₂, R¹⁷S, R¹⁷SO, R¹⁷OC=O, R¹⁵R¹⁶NC=O, haloalquilo C₁-C₅, haloalcoxi C₁-C₅, haloalquil(C₁-C₅)-tio, y alquil(C₁-C₅)tio;
- 30 R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₅, fenilo, bencilo, heterociclilo C₁-C₅, acilo C₂-C₈, aroilo, R⁵³OC=O, R⁵⁴R⁵⁵NC=O, R⁵³S, R⁵³SO, R⁵³SO₂, o R⁵⁴R⁵⁵NSO₂;
- 35 R¹⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₅, fenilo, bencilo, o heterociclilo C₁-C₅; alternativamente, R¹⁵ y R¹⁶ se pueden tomar juntos para formar anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;
- cada uno de R¹⁷ y R⁵³ es alquilo C₁-C₅, fenilo, o heterociclilo C₁-C₅;
- 40 cada uno de R⁵⁴ y R⁵⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, fenilo, bencilo, o heterociclilo C₁-C₅;
- alternativamente, R⁵⁴ y R⁵⁵ se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;
- 45 W representa SO₂, C=O, CHR²⁰, o un enlace covalente; o W y R¹, tomados junto con el anillo de 6 miembros al que ambos están anclados, forma una de las dos siguientes fórmulas:



(I)(a)



(I)(b)

- 60 donde X_a es O, S, o N; y X_b es O, S o SO₂;
- R²⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, fenilo, bencilo, naftilo, o heterociclilo C₁-C₅;
- 65 R⁴² es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₅, fenilo, naftilo, heterociclilo C₁-C₅, acilo C₂-C₈, aroilo, R⁴⁵OC=O, R⁴⁶R⁴⁷NC=O, R⁴⁵SO, R⁴⁵SO₂, o R⁴⁶R⁴⁷NSO₂;

ES 2 281 434 T3

- R⁴³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₃-C₅, fenilo, o heterociclilo C₁-C₅; alternativamente, R⁴² y R⁴³ se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;
- 5 R⁴⁴ es alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, fenilo, naftilo, o heterociclilo C₁-C₅;
- R⁴⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₃-C₅, fenilo, naftilo, heterociclilo C₁-C₅, acilo C₂-C₈, aroilo, R⁵⁰OC=O, R⁵¹R⁵²NC=O, R⁵⁰SO, R⁵⁰SO₂, o R⁵¹R⁵²NSO₂;
- 10 R⁴⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₃-C₅, fenilo, o heterociclilo C₁-C₅; alternativamente, R⁴⁸ y R⁴⁹ se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático; y

15 donde cada uno de los grupos hidrocarbilo o heteroarilo, a menos que se indique de otro modo, y además de cualquiera de los sustituyentes especificados, está sustituido opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, halometilo, hidroximetilo, halo, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, -COOH, acilo C₂-C₆, [di(alquil C₁-C₄)amino]alqueno C₂-C₅, [di(alquil C₁-C₄)amino]alquil(C₂-C₅)-NH-CO-, y haloalcoxi C₁-C₅;

20 o una sal, éster, o amida farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo una forma estereoisomérica del mismo.

Los compuestos descritos son inhibidores de alta afinidad de la actividad proteolítica de la catepsina S humana. Para su uso en medicina, puede ser deseable la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

25 Ciertos compuestos de la presente invención pueden tener un átomo estereogénico y pueden existir en forma de dos enantiómeros. Ciertos compuestos de la presente invención pueden tener dos o más átomos estereogénicos y pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Los expertos en la técnica deben comprender que todos estos estereoisómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están incluidos en el alcance de la presente invención.

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. Una realización adicional de la invención es un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto descrito antes, con un portador farmacéuticamente adecuado.

35 La invención también contempla composiciones farmacéuticas que comprenden más de un compuesto de fórmula (I) y composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) y otro agente farmacéuticamente activo.

40 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados para tratar trastornos o condiciones mediados por la enzima catepsina S, en un sujeto que lo necesite, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos antes. Si se administra más de un agente activo, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad conjuntamente eficaz. Los compuestos descritos en la presente memoria inhiben la actividad proteasa de la catepsina S humana, una enzima implicada en la respuesta inmunitaria.

45 En realizaciones preferidas, la inhibición de la catepsina S es selectiva. Como tales, los compuestos y las composiciones descritos son útiles en la prevención, inhibición, o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus, la artritis reumatoide, y el asma, y para la prevención, inhibición, o tratamiento del rechazo en el trasplante de tejidos.

50 Los rasgos adicionales y las ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, incluyendo ejemplos, y de las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

55 La invención ofrece compuestos de pirazol de fórmula (I), métodos para elaborarlos, composiciones que los contienen, y métodos de utilización de los mismos para tratar enfermedades y condiciones, incluyendo aquellas mediadas por la Catepsina S.

A. Términos

60 Los siguientes términos se definen más abajo y por medio de su uso en toda esta descripción.

“Alquilo” incluye hidrocarburos de cadena lineal y ramificados sustituidos opcionalmente con al menos un hidrógeno separado para formar un grupo radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etcétera. Alquilo incluye cicloalquilo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

ES 2 281 434 T3

“Alquenilo” incluye radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificados opcionalmente sustituidos como antes con al menos un doble enlace carbono-carbono (sp^2). Los alquenilos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo, etcétera. Los radicales hidrocarbonados que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan en la presente memoria como alquinilos. Alquenilo incluye cicloalquenilo. Las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z) están incluidas en la invención.

“Alquinilo” incluye radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificados opcionalmente sustituidos como antes con al menos un triple enlace carbono-carbono (sp). Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos:butinilos, y pentinilos. Los radicales hidrocarbonados que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan en la presente memoria como alquinilos. Alquinilo no incluye cicloalquinilo.

“Alcoxi” incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un enlace de oxígeno terminal al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi etcétera. “Aminoalquilo”, “tioalquilo”, y “sulfonilalquilo” son análogos a alcoxi, reemplazando el átomo de oxígeno terminal del alcoxi, respectivamente, por NH (o NR), S, y SO_2 . Heteroalquilo incluye alcoxi, aminoalquilo, tioalquilo, etcétera.

“Arilo” incluye fenilo, naftilo, bifenililo, tetrahidronaftilo, etcétera, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Arilo también incluye grupos arilalquilo tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo. Arilo incluye un sistema anular que contiene un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho sistema puede ser bicíclico, unido por puentes, y/o fusionado. El sistema puede incluir anillos que son aromáticos, o parcialmente o completamente saturados. Los ejemplos de los sistemas anulares incluyen indenilo, pentalenilo, 1-4-dihidronaftilo, indanilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, indolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo, etcétera.

“Heterociclilo” incluye anillos aromáticos y no aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o un radical heteroátomo (SO_2 , CO, CONH, COO) en el anillo. A menos que se indique de otro modo, un radical heterocíclico puede tener una valencia que lo conecte con el resto de la molécula a través de un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferiblemente un grupo heterociclilo monocíclico tiene entre 4 y 7 átomos en el anillo, o entre 5 y 6 átomos en el anillo; puede haber entre 1 y 5 heteroátomos o radicales heteroátomo en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3. Un heterociclilo puede ser saturado, insaturado, aromático (p. ej., heteroarilo), no aromático, o fusionado.

El grupo heterociclilo también incluye anillos fusionados, v.g., bicíclicos, tales como los condensados opcionalmente con un anillo de cinco o seis miembros carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, “heteroarilo” incluye un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno condensado con un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido. Dicho anillo aromático de cinco o seis miembros heterocíclico condensado con el anillo aromático de cinco o seis miembros mencionado puede contener 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno donde éste es un anillo de seis miembros, o 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre donde éste es un anillo de cinco miembros.

Los ejemplos de los grupos heterociclilo incluyen tiazolilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imdazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolínilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, y morfolinilo. Por ejemplo, los grupos heterociclilo o radicales heterocíclicos preferidos incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclohexilimino, cicloheptilimino, y más preferiblemente piperidilo.

Los ejemplos que ilustran el grupo heteroarilo son tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.

“Acilo” hace referencia a un radical carbonilo anclado a un átomo de hidrógeno (es decir, un grupo formilo) o a una cadena alquímica o alquénica opcionalmente sustituida, o heterociclilo.

“Halo” o “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo, y yodo, y preferiblemente cloro o bromo como sustituyente.

“Alcanodiilo” o “alquileo” representa radicales alcano bivalentes opcionalmente sustituidos de cadena lineal o ramificada tales como, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno.

“Alquenodiilo” representa, de un modo análogo a lo anterior, radicales alqueno bivalentes opcionalmente sustituidos de cadena lineal o ramificada tales como, por ejemplo, propenileno, butenileno, pentenileno o hexenileno. En tales radicales, preferiblemente el átomo de carbono que se une a nitrógeno no debe ser insaturado.

“Aroilo” hace referencia a un radical carbonilo anclado a un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde arilo y heteroarilo tienen las definiciones proporcionadas antes. En particular, benzoilo es fenilcarbonilo.

Como se ha definido en la presente memoria, dos radicales, junto con los átomos a los cuales están anclados pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 7, 5 a 7, o 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo

ES 2 281 434 T3

puede ser saturado, insaturado o aromático. Dichos anillos se pueden definir como antes en la sección Compendio de la Invención. Los ejemplos concretos de tales anillos son los siguientes de la siguiente sección.

5 Las “sales, ésteres, y amidas farmacéuticamente aceptables” incluyen las sales carboxilato (p. ej., alquilo C₁-C₈, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico no aromático), las sales de adición de aminoácido, los ésteres, y las amidas que son en una proporción beneficio/riesgo razonable, farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, o respuesta alérgica indebida.

10 Las sales representativas incluyen hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, y laurilsulfonato. Estas pueden incluir cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio, y magnesio, así como cationes amonio, amonio cuaternario, y amina no tóxicos tales como tetrametil-amonio, metilamina, trimetilamina, y etilamina. Véase por ejemplo, S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts,” *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1-19 que se incorpora en la presente memoria como referencia. Las amidas farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen aquellas derivadas de amoníaco, alquil (C₁-C₆)aminas primarias y dialquil(C₁-C₆)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen radicales anulares heterocíclicos o heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas derivan de amoníaco, alquil(C₁-C₃)aminas primarias y dialquil(C₁-C₂)aminas. Los ésteres farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen ésteres alquílicos C₁-C₇, cicloalquílicos C₅-C₇, fenílicos, y fenilalquílicos C₁-C₆). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos.

15 “Paciente” o “sujeto” incluye mamíferos tales como humanos y animales (perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos) que necesitan observación, experimentación, tratamiento o prevención en relación con la enfermedad o afección relevante. Preferiblemente, el paciente o sujeto es un ser humano.

20 “Composición” incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

30 “Cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” significa aquella cantidad de compuesto activo agente farmacéutico que logra la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano que está buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

35 Referente a los diversos radicales de esta descripción y de las reivindicaciones, se realizan tres indicaciones generales. La primera indicación hace referencia a la valencia. Como todos los radicales hidrocarbonados, ya sean saturados, insaturados o aromáticos, y sean o no cíclicos, de cadena lineal, o ramificados, y también de un modo similar a todos los radicales heterocíclicos, cada radical incluye radicales sustituidos de ese tipo y radicales monovalentes, bivalentes, y multivalentes como indica el contexto de las reivindicaciones. El contexto indicará que el sustituyente es un radical alquileo o hidrocarbonado con al menos dos átomos de hidrógeno separados (bivalente) o más átomos de hidrógeno separados (multivalente). Un ejemplo de un radical bivalente que une dos partes de la molécula es G en la fórmula (I) que une dos anillos.

40 Segundo, se entiende que los radicales o fragmentos estructurales definidos en la presente memoria incluyen radicales o fragmentos estructurales sustituidos. Los hidrocarbilos incluyen radicales monovalentes que contienen carbono e hidrógeno tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo (ya sea aromático o insaturado), así como los correspondientes radicales divalentes tales como alquileo, alquenileo, fenileno, etcétera. Los heterocarbilos incluyen radicales monovalentes y divalentes que contienen carbono, hidrógeno, y al menos un heteroátomo. Los ejemplos de los heterocarbilos monovalentes incluyen acilo, aciloxi, alcoxialquilo, heterocicliilo, heteroarilo, aroilo, benzoilo, dialquilamino, hidroxialquilo, etcétera. Utilizando “alquilo” como ejemplo, se debe entender que “alquilo” incluye alquilo sustituido que tiene una o más sustituciones, por ejemplo entre 1 y 5, 1 y 3, o 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser iguales (dihidroxi, dimetilo), similares (cloroflúor), o diferentes (sustituido con clorobencilo o aminometilo). Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, perfluorometilo, y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, y 2-aminopropilo), nitroalquilo, alquilalquilo, etcétera. Un grupo dialquil(C₁-C₆)amino incluye grupos alquilo seleccionados independientemente, para formar, por ejemplo, metilpropilamino y isopropilmetilamino, además grupos dialquilamino que tienen dos de los mismos grupos alquilo tales como dimetilamino o dietilamino.

60 Tercero, solamente se desean compuestos estables. Por ejemplo, cuando hay un grupo NR'R", y R puede ser un grupo alquenilo, el doble enlace es al menos un carbono separado del nitrógeno para evitar la formación de la enamina. De un modo similar, cuando la línea discontinua es un enlace sp² opcional, si está ausente, se incluye o incluyen los átomos de hidrógeno apropiados.

65 Las sustituciones preferidas para Ar incluyen metilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, perfluorometilo (trifluorometilo), 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, etoxi, flúor, cloro, y bromo, y concretamente metilo, bromo, cloro, perfluorometilo, perfluorometoxi, metoxi, y flúor. Los patrones de sustitución preferidos para Ar o Ar₁ son fenilo sustituido en la posición 4 o fenilo disustituido en las posiciones 3,4.

ES 2 281 434 T3

Los compuestos de la invención se describen adicionalmente en la siguiente sección.

B. Compuestos

5 La invención ofrece compuestos de fórmula (I) como se describe en la sección Compendio.

Los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que:

10 (a) R^1 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_5 , hidroxilo, alquilo C_1-C_5 , ciano, nitro, R^7R^8N , acilo C_2-C_8 , o $R^{10}R^{11}NSO_2$;

(b) R^1 es halógeno, ciano, nitro, R^7R^8N , o $R^{10}R^{11}NSO_2$;

15 (c) R^2 es hidrógeno;

(d) cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

(e) uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

20 (f) cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno;

(i) R^5 y R^6 tomados juntos forman piridinilo, pirimidinilo, o piperazinilo, opcionalmente sustituido en N con $R^{40}O$ ($C=O$)($C=O$)-, $R^{40}SO_2$, $R^{40}NHCO_2$, $R^{40}(C=O)-$ o $R^{40}N(C=O)-$;

25 (j) cada uno de R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{24} , R^{25} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_5 ; o, independientemente, cada uno de R^7 y R^8 , R^{21} y R^{22} , y R^{24} y R^{25} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

30 (k) al menos uno de R^7 y R^8 , R^{21} y R^{22} , y R^{24} y R^{25} , tomados juntos, es morfolinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo;

(l) cada uno de R^9 , R^{23} , R^{26} , y R^{27} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_5 ;

35 (m) G es alcanodiilo C_3-C_4 , opcionalmente sustituido con hidroxilo, (L)-alquiloxi C_1-C_5 -, o [(L)-alquilenilo C_1-C_5]-amino-;

(n) G es alcanodiilo C_3 , opcionalmente sustituido con hidroxilo, (L)-alquiloxi C_1-C_5 , o [(L)-alquilenilo C_1-C_5]amino-;

(o) X es nitrógeno;

40 (p) Y es CR^{13} ;

(q) Z es CR^{14} ;

(r) X es CH;

45 (s) R^{12} es hidrógeno, $R^{22}O(C=O)NH-$, $R^{22}NH(C=O)NH-$, $R^{22}SO_2NH$, $R^{23}SO$, o $R^{23}SO_2$, y R^{13} es hidrógeno, $R^{43}O(C=O)NH-$, $R^{43}NH(C=O)NH-$, $R^{43}SO_2NH$, $R^{44}SO$, o $R^{44}SO_2$;

50 (t) R^{14} es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 , ciano, nitro, $R^{25}O(C=O)NH-$, $R^{25}NH(C=O)NH-$, $R^{25}SO_2NH$ o $R^{24}R^{25}N$;

(u) R^{14} es halógeno, $R^{25}O(C=O)NH-$, $R^{25}NH(C=O)NH-$, $R^{25}SO_2NH$ o $R^{24}R^{25}N$; Ar representa un anillo monocíclico, opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_5 , ciano, nitro, $R^{15}R^{16}N$, CF_3 y OCF_3 ;

55 (v) Ar es un anillo de seis miembros sustituido con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados entre halo, CF_3 , OCF_3 , estando dicho sustituyente o sustituyentes en la posición 4 o en las posiciones 3 y 4, respectivamente;

(w) W es SO_2 , $C=O$, o CHR^{20} ;

60 (x) W es un enlace covalente;

(y) W y R^1 tomados juntos son la fórmula (I)(a);

65 (z) W y R^1 tomados juntos son la fórmula (I)(b);

(aa) uno de R^3 y R^4 es hidrógeno; Ar representa un anillo monocíclico, opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_5 , ciano, nitro, $R^{15}R^{16}N$, CF_3 y OCF_3 ; R^{12} es hidrógeno,

ES 2 281 434 T3

R²³SO, o R²³SO₂; R¹³ es hidrógeno, R⁴⁴SO, o R⁴⁴SO₂; R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, o R²⁴R²⁵N; y G es alcanodiilo C₃-C₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₃, (L)-alquiloxi C₁-C₅, o [(L)-C₁-C₅ alquilen]amino-;

5 (bb) cada uno de R³ y R⁴ es hidrógeno; Ar representa un anillo de seis miembros, opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, R¹⁵R¹⁶N, CF₃ y OCF₃; R¹² es hidrógeno, R²³SO, o R²³SO₂; R¹³ es hidrógeno, R⁴⁴SO, o R⁴⁴SO₂; R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, o R²⁴R²⁵N; y G es alcanodiilo C₃, opcionalmente sustituido con hidroxilo, (L)-alquiloxi C₁-C₅, o (L)-alquilamino C₁-C₅;

10

(cc) Ar es fenilo; y

(dd) combinaciones de lo anterior.

15

Los compuestos preferidos específicos incluyen los ejemplos de la presente memoria, tales como: 1-[4-(2-Amino-6-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol; 1-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea; 1-[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea; Éster metílico de ácido 3-amino-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)benzoico; 3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenilamina; 1-[2-(4-{3-[3-(4-Bromo-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-3-cloro-fenil]-3-metil-urea; Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico; Éster metílico de ácido [3-cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-carbámico; Amiduro de ácido 1-[3-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico; Éster metílico de ácido 2-(4-{3-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-3-nitro-benzoico; 1-[4-(2-Cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol; 2-(4-{2-Hidroxi-3-[3-(4-yodo-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo; Amiduro de ácido 3-(4-bromo-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico; 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo; 2-(4-{3-[3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo; 1-(3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona; 1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina; 2-(4-{3-[5-Metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo; N-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida; Amiduro de ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico; y 3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico.

45

Además, los compuestos preferidos incluyen aquellos en los que Ar se selecciona entre 4-trifluorometilfenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 4-cloro-3-metilfenilo y 3,4-diclorofenilo.

Los compuestos más preferidos incluyen los compuestos de los Ejemplos 19, 27, y 33.

50

Compuestos Relacionados

La invención proporciona los compuestos descritos y las formas farmacéuticamente aceptables íntimamente relacionadas, tales como ésteres, amidas, ácidos, hidratos o formas solvatadas de los mismos; formas enmascaradas o protegidas; y mezclas racémicas, o formas enantioméricamente u ópticamente puras. Los compuestos relacionados también incluyen compuestos de la invención que han sido modificados para que sean detectables, p. ej., marcados isotópicamente con F¹⁸ para su uso como sonda en la tomografía de emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

60

La invención también incluye los compuestos descritos que tienen uno o más grupos funcionales (p. ej., hidroxilo, amino, o carboxilo) enmascarados por un grupo protector. Véase, p. ej., Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., (1999) John Wiley & Sons, NY. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros serán útiles como intermedios. Los intermedios sintéticos y los procedimientos descritos en la presente memoria, y las modificaciones mínimas de los mismos, también están dentro del alcance de la invención.

65

Grupos protectores de hidroxilo

La protección del grupo hidroxilo incluye éteres metílicos, éteres metílicos sustituidos, éteres etílicos sustituidos, éteres bencílicos sustituidos y éteres silílicos.

5

Eteres Metílicos Sustituidos

Los ejemplos de los éteres metílicos sustituidos incluyen metoximetilo, metiltiommetilo, *t*-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guayacolmetilo, *t*-butoxi-
10 metilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropirano, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidro tiopirano, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidro-furano, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-oc-
15 tahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

Eteres Etílicos Sustituidos

Los ejemplos de los éteres etílicos incluyen 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)-etilo, 1-metil-1-metoxi-etilo, 1-metil-1-benciloxi-etilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoro-etilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-trimetilsilil-etilo, 2-(fenilselenil)-etilo, *t*-
20 butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, y bencilo.

Eteres Bencílicos Sustituidos

Los ejemplos de los éteres bencílicos sustituidos incluyen *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, 3-metil-2-pico-
25 lilo N-óxido, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoiloxi-fenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)meti-
30 lo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, y S,S-dióxido de benzisotiazolilo.

Eteres Silílicos

Los ejemplos de los éteres silílicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, die-
35 tilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, y *t*-butilmetoxifenilsililo.

Ésteres

Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede estar protegido como un éster. Los ejemplos de los ésteres incluyen
40 formato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, *p*-P-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato(levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantanoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato-(mesitoato).
45

Carbonatos

Los ejemplos de los grupos protectores de carbonato incluyen metilo, 9-fluorenilmetilo, -etilo, 2,2,2-tricloro-eti-
50 lo, 2-(trimetilsilil)-etilo, 2-(fenilsulfonil)-etilo, 2-(trifenilfosfonio)-etilo, isobutilo, vinilo, alilo, *p*-nitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, 4-etoxi-1-naftil, y ditiocarbonato de metilo.

Escisión Asistida

Los ejemplos de la escisión asistida incluyen 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-
55 (dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, carbonato de 2-(metiltiommetoxi)etilo, 4-(metiltiommetoxi)-butirato, y 2-(metiltiommetoximetil)-benzoato.

Ésteres Misceláneos

Los ejemplos de los ésteres misceláneos incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrame-
60 tilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetil-propil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato(tigloato), *o*-(metoxicarbonil)benzoato, *p*-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo, y 2,4-dinitrofenil-sulfenato.

ES 2 281 434 T3

Sulfonatos

Los ejemplos de los sulfonatos incluyen sulfato, metanosulfonato(mesilato), bencilsulfonato, y tosilato.

5

Grupos protectores de amino

La protección para el grupo amino incluye carbamatos, amidas, y grupos protectores de -NH especiales.

10 Los ejemplos de los carbamatos incluyen carbamato de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de escisión asistida, carbamatos de escisión fotolítica, derivados de tipo urea, y carbamatos misceláneos.

Carbamatos

15 Los ejemplos de los carbamatos de metilo y etilo incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidro-tioxantil)]metilo, y 4-metoxifenacilo.

Etilo Sustituido

20

Los ejemplos de los carbamatos de etilo sustituidos incluyen 2,2,2-tricloro-etilo, 2-trimetilsilil-etilo, 2-fenil-etilo, 1-(1-adamantil)-1-metil-etilo, 1,1-dimetil-2-halo-etilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromo-etilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloro-etilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)-etilo, 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metil-etilo, 2-(2'- y 4'-piridil)-etilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)-etilo, *t*-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinamilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo y difenilmetilo.

25

Escisión Asistida

30 Los ejemplos de la escisión asistida incluyen 2-metiltio-etilo, 2-metilsulfonyl-etilo, 2-(*p*-toluenosulfonyl)-etilo, [2-(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonio-etilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil(-2-ciano-etilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, 5-benzisoxazolilmetilo, y 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo.

Escisión Fotolítica

35

Los ejemplos de escisión fotolítica incluyen *m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, y fenil(*o*-nitrofenil)metilo.

Derivados de Tipo Urea

40

Los ejemplos de los derivados de tipo urea incluyen derivados de fenotiazinil-(10)-carbonilo, N'-*p*-tolueno-sulfonilaminocarbonilo, y N'-fenilaminotiocarbonilo.

Carbamatos Misceláneos

45

Los ejemplos de los carbamatos misceláneos incluyen *t*-amilo, S-benciltiocarbamato, *p*-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, *p*-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxycarbonilvinilo, *o*-(N,N-dimetilcarboxamido)-bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodo-etilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)-etilo, 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)-etilo, 1-metil-1-fenil-etilo, 1-metil-1-(4-piridil)-etilo, fenilo, *p*-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, 4-(trimetilammonium)bencilo, y 2,4,6-trimetilbencilo.

55

Los ejemplos de las amidas incluyen:

Amidas

60 N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinilo, N-3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo, N-*p*-fenilbenzoilo.

Escisión Asistida

65 N-*o*-nitrofenilacetilo, N-*o*-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxycarbonilamino)acetilo, N-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, N-3-(*o*-nitrofenil)-propionilo, N-2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propionilo, N-2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-*o*-nitrocinamoilo, derivado de N-acetilmetionina, N-*o*-nitrobenzoilo, N-*o*-(benzoiloximetil)benzoilo, y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

ES 2 281 434 T3

Derivados Imida Cíclicos

5 N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, y 3,5-dinitro-4-piridonil 1-sustituida.

Grupos protectores de NH - especiales

10 Los ejemplos de los grupos protectores de NH especiales incluyen

N-Alquil y N-Aril Aminas

15 N-metilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il), sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-di(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-metoxifenil)difenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-ferrocenilmetilo, y N'-oxido de N-2-picolilamina.

Derivados Imina

20 N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-*p*-metoxibencilideno, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)-mesitil]metileno, y N-(N',N'-dimetilaminometileno).

Protección para el grupo carbonilo

Acetales y Cetales Acíclicos

30 Los ejemplos de los acetales y cetales acíclicos incluyen dimetilo, bis(2,2,2-tricloroetilo), dibencilo, bis(2-nitrobencilo) y diacetilo.

Acetales y Cetales Cíclicos

35 Los ejemplos de los acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-dioxanos, 5-metilen-1,3-dioxano, 5,5-dibromo-1,3-dioxano, 5-(2-piridil)-1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, 4-bromometil-1,3-dioxolano, 4-(3-butenil)-1,3-dioxolano, 4-fenil-1,3-dioxolano, 4-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano, 4,5-dimetoximetil-1,3-dioxolano, *O,O'*-fenilenedioxi y 1,5-dihidro-3H-2,4-benzodioxepina.

Ditio-Acetales y Cetales Acíclicos

40 Los ejemplos de los ditio-acetales y cetales acíclicos incluyen S,S'-dimetilo, S,S'-di-etilo, S,S'-dipropilo, S,S'-dibutilo, S,S'-dipentilo, S,S'-difenilo, S,S'-dibencilo y S,S'-diacetilo.

Ditio-Acetales y Cetales Cíclicos

45 Los ejemplos de los ditio-acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-ditiano, 1,3-ditiolano y 1,5-dihidro-3H-2,4-benzoditiepina.

Monotio-Acetales y Cetales Acíclicos

50 Los ejemplos de los monotio-acetales y cetales acíclicos incluyen *O*-trimetilsilil-S-alquilo, *O*-metil-S-alquilo o -S-fenil y *O*-metil-S-2-(metiltio)etilo.

Monotio-Acetales y Cetales Cíclicos

55 Los ejemplos de los monotio acetales y cetales cíclicos incluyen los 1,3-oxatolanos.

Derivados miscelaneos

Cianhidrinas O-Sustituidas

60 Los ejemplos de las cianhidrinas *O*-sustituidas incluyen *O*-acetilo, *O*-trimetilsililo, *O*-1-etoxietil y *O*-tetrahidropirranilo.

Hidrazonas Sustituidas

65 Los ejemplos de las hidrazonas sustituidas incluyen N,N-dimetilo y 2,4-dinitrofenilo.

ES 2 281 434 T3

Derivados Oxima

Los ejemplos de los derivados oxima incluyen *O*-metilo, *O*-bencilo y *O*-feniltiometilo.

5 *Iminas*

Derivados Metileno Sustituídos, Derivados Cíclicos

10 Los ejemplos de los derivados metileno sustituidos y cíclicos incluyen oxazolidinas, 1-metil-2-(1'-hidroxi-alkil)imidazoles, N,N'-dimetilimidazolidinas, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazoles, aductos de dietilamina, y complejo de metilaluminio bis(2,6-di-*t*-butil-4-metilfenoxido) (MAD).

Protección para el grupo carboxilo

15 *Ésteres*

Ésteres Metílicos Sustituídos

20 Los ejemplos de los ésteres metílicos sustituidos incluyen 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurano, metoxietoxi-metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, *p*-bromofenacilo, α -metilfenacilo, *p*-metoxifenacilo, carboxamidometilo, y N-ftalimidometilo.

Ésteres Etlílicos Sustituídos en la Posición 2

25 Los ejemplos de los ésteres etlílicos sustituidos en la posición 2 incluyen 2,2,2-tricloro-etilo, 2-halo-etilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)-etilo, 2-metiltio-etilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)-etilo, 2-(2'-piridil)-etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, 1-metil-1-fenil-etilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α -metilcinamilo, fenilo, *p*-(metilmercapto)-fenilo y bencilo.

Ésteres Bencílicos Sustituídos

35 Los ejemplos de los ésteres bencílicos sustituidos incluyen trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(*o*-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, *p*-bromobencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfenil)-bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolilo y *p*-P-bencilo.

Ésteres Silílicos

40 Los ejemplos de los ésteres silílicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *i*-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-*t*-butilmetilsililo.

Ésteres Activados

45 Los ejemplos de los ésteres activados incluyen los tioles.

Derivados Misceláneos

50 Los ejemplos de los derivados misceláneos incluyen oxazoles, 2-alkil-1,3-oxazolininas, 4-alkil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alkil-4-oxo-1,3-dioxolanos, ortoésteres, grupo fenilo y complejo de pentaaminocobalto (III).

Ésteres Estannílicos

55 Los ejemplos de los ésteres estannílicos incluyen trietilstannilo y tri-*n*-butilstannilo.

Amidas e hidrazidas

60 *Amidas*

Los ejemplos de las amidas incluyen N,N-dimetilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 5,6-dihidrofenantrinilo, *o*-nitroanilidas, N-7-nitroindolilo, N-8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, y *p*-P-bencenosulfonamidas.

65 *Hidrazidas*

Los ejemplos de las hidrazidas incluyen N-fenil y N,N'-diisopropil-hidrazidas.

C. Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante química orgánica sintética convencional y mediante métodos en matriz o combinatorios según los Esquemas 1 a 11 siguientes, y los Ejemplos 1 a 24 detallados representativos. Aquellos expertos en la técnica serán capaces de modificar y adaptar las pautas proporcionadas en la presente memoria para elaborar los compuestos descritos.

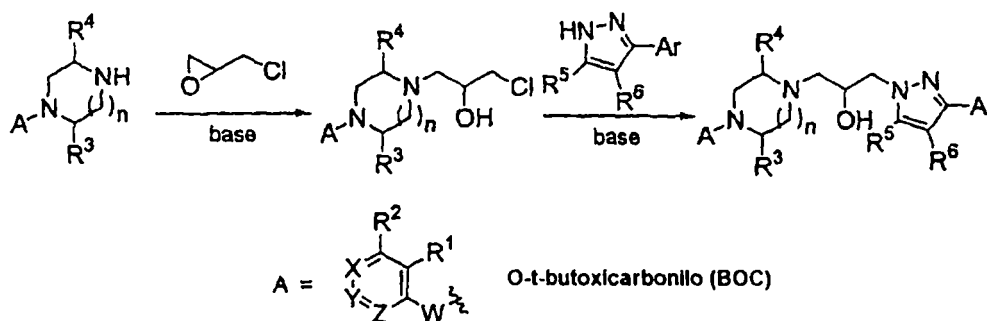
Esquema 1

10

15

20

25

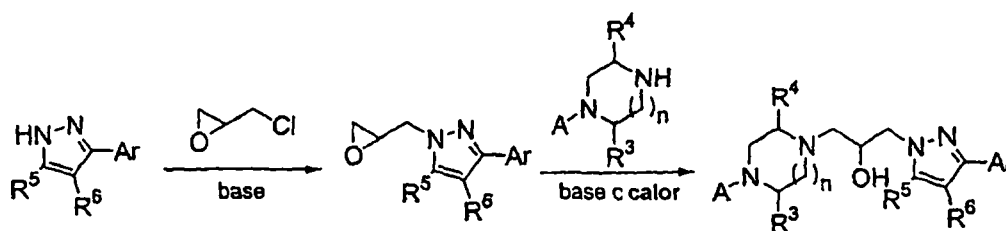


Esquema 2

30

35

40



Esquema 3

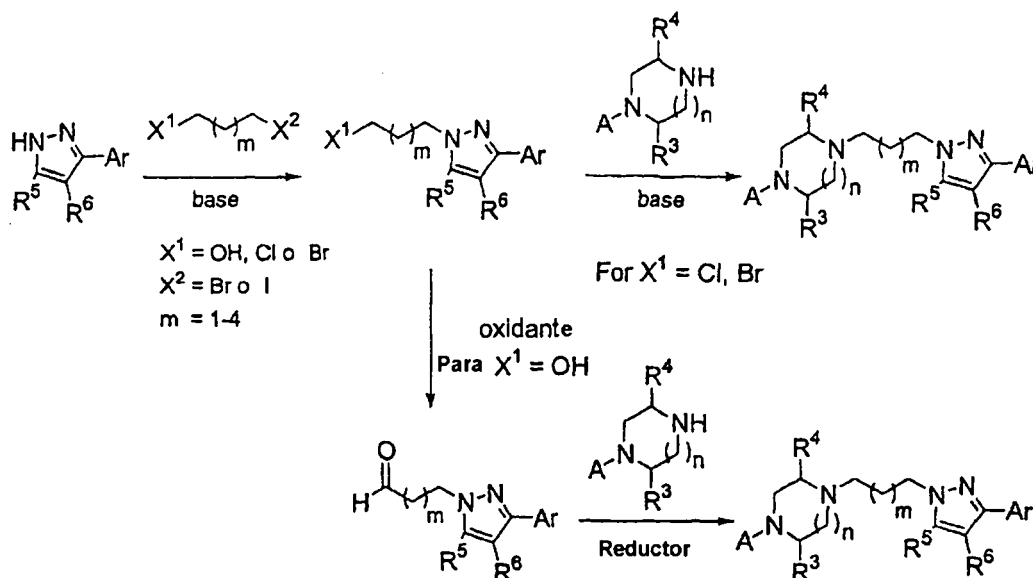
45

50

55

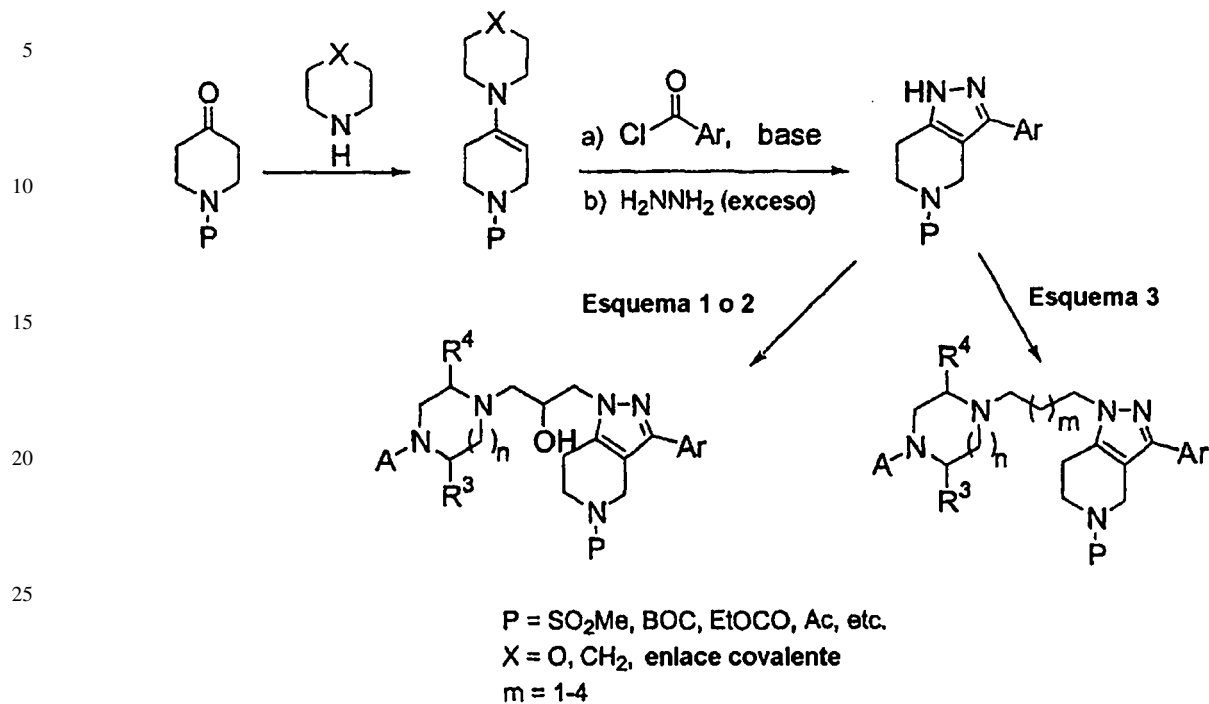
60

65

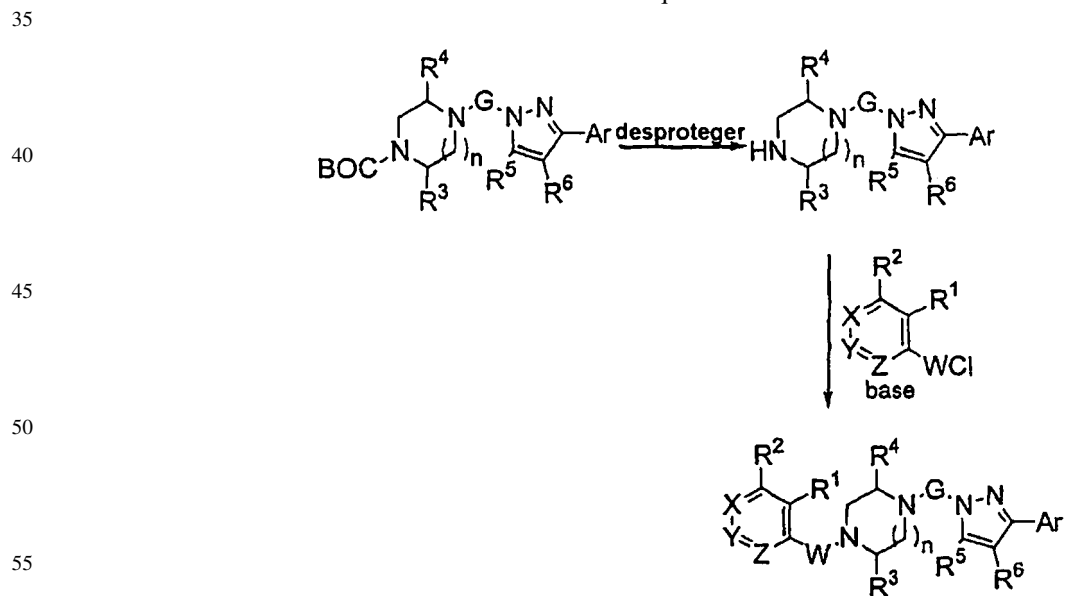


ES 2 281 434 T3

Esquema 4

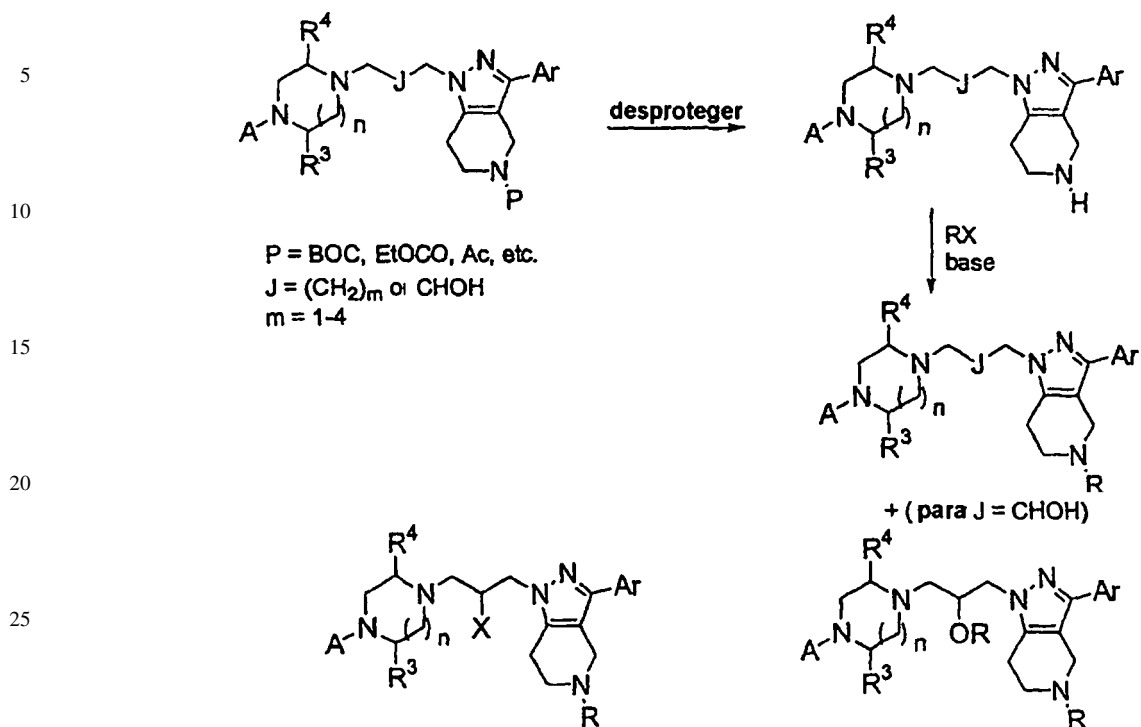


Esquema 5

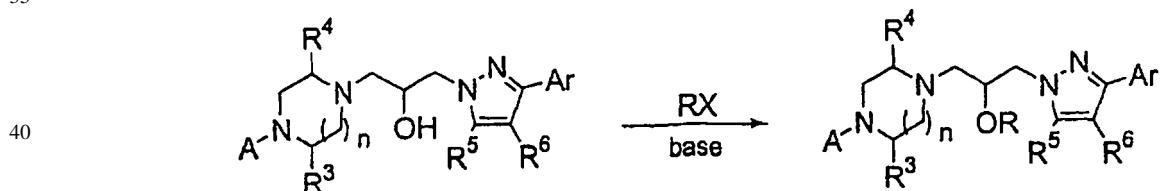


ES 2 281 434 T3

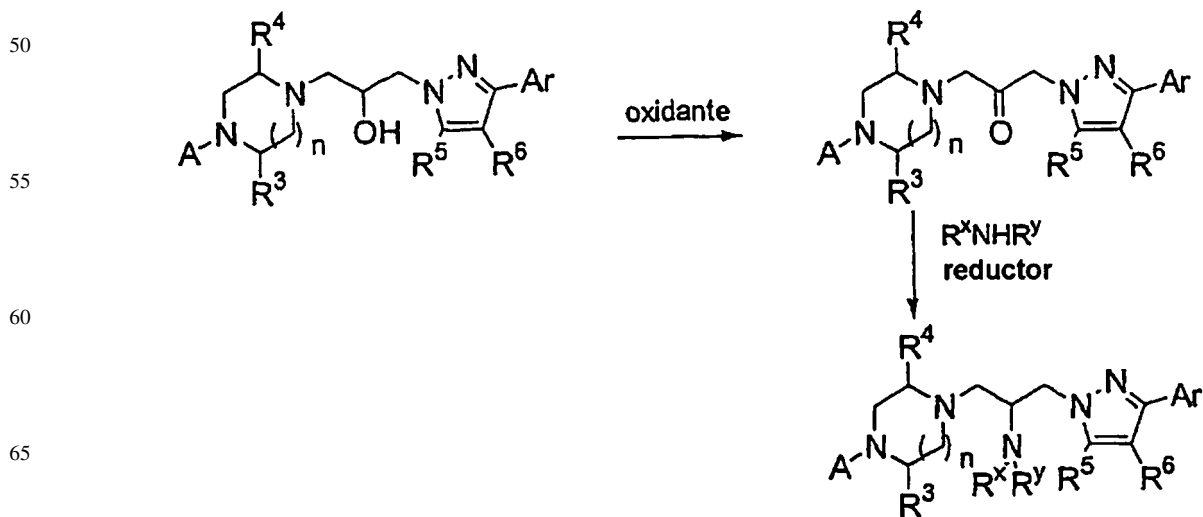
Esquema 6



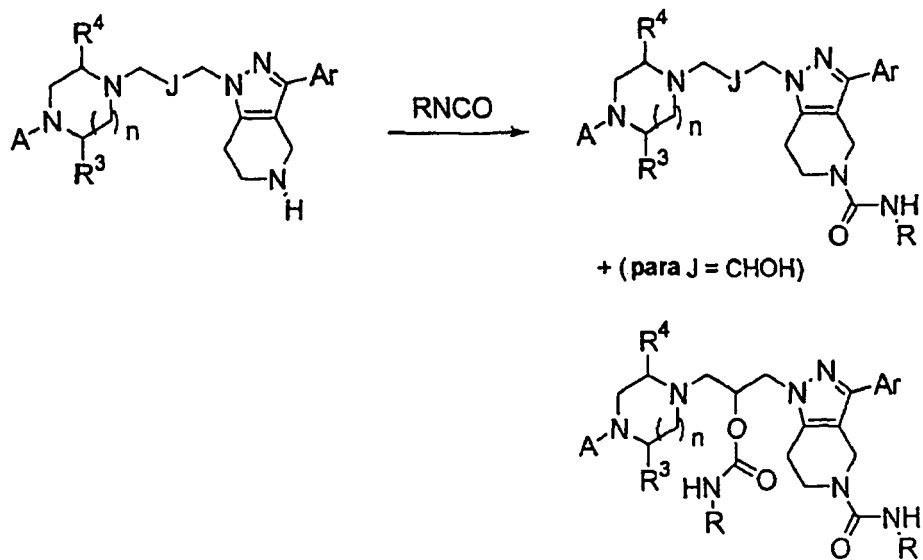
Esquema 7



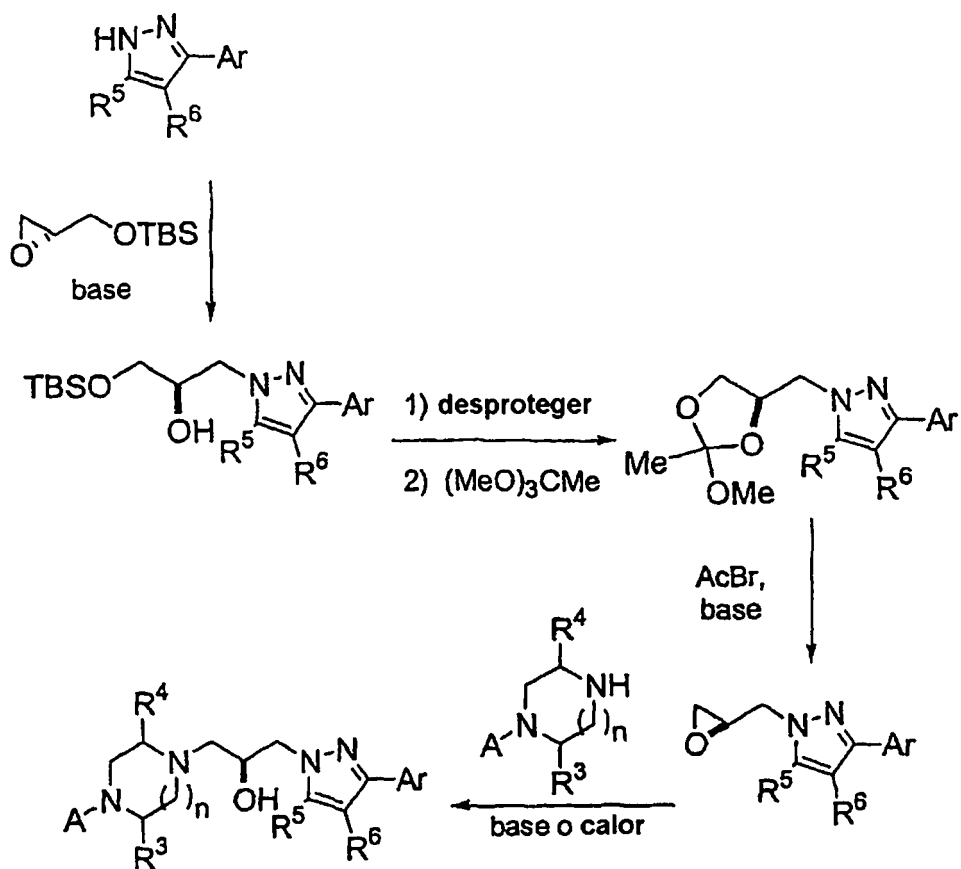
Esquema 8



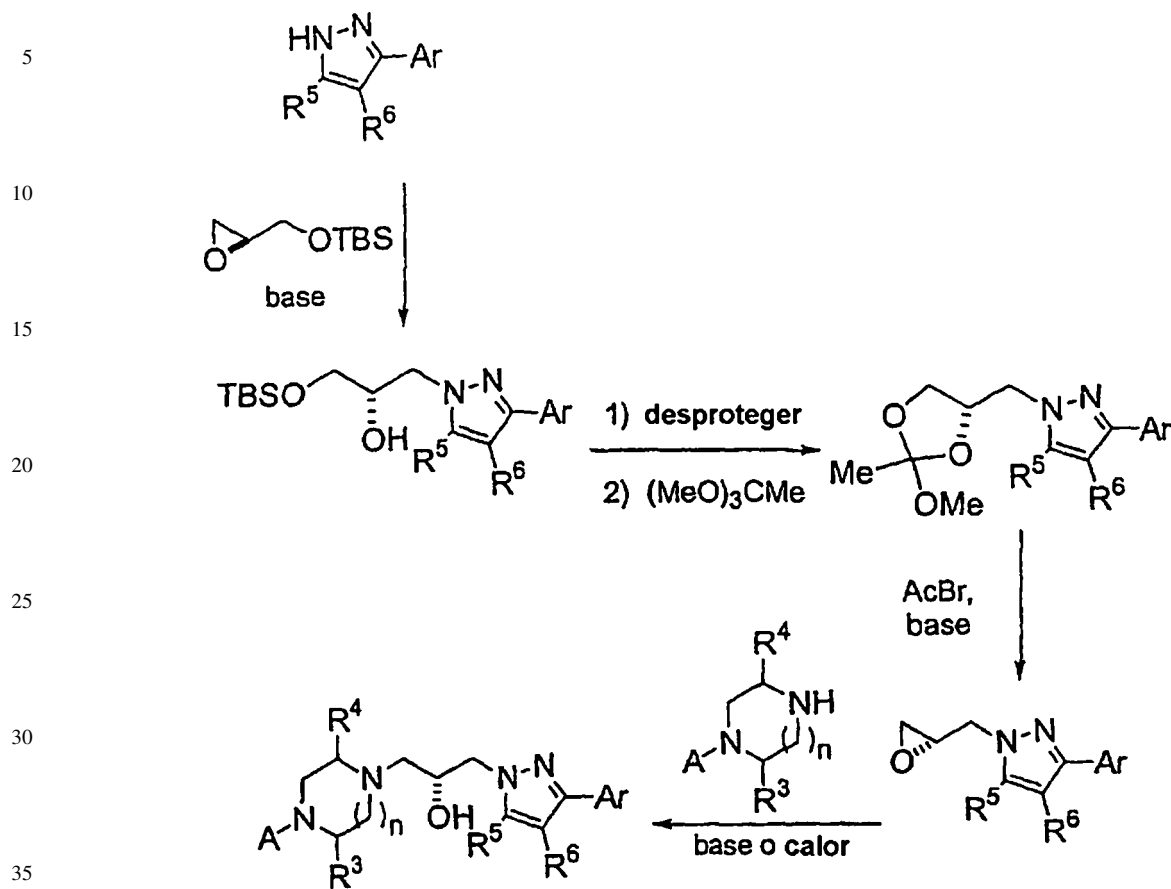
Esquema 9



Esquema 10



Esquema 11



D. Formulaci3n y Administraci3n

Los presentes compuestos inhiben la actividad proteol3tica de la catepsina S humana y por lo tanto son 3tiles como medicamento especialmente en los m3todos para tratar pacientes que padecen trastornos o condiciones que est3n modulados o regulados por la inhibici3n de la actividad de la catepsina S.

Los compuestos de la invenci3n pueden ser utilizados para tratar a un sujeto con una afecci3n mediada por la catepsina S, administrando al sujeto una cantidad terap3uticamente eficaz de una composici3n farmac3utica que comprende un compuesto de la invenci3n. Los compuestos tambi3n pueden ser utilizados para inhibir la actividad de la catepsina S en un sujeto, administrando al sujeto una cantidad terap3uticamente eficaz de una composici3n farmac3utica que comprende un compuesto de la invenci3n. Los compuestos tambi3n pueden ser utilizados para tratar una enfermedad autoinmunitaria, o inhibir el progreso de una enfermedad autoinmunitaria, en un sujeto, administrando al sujeto una cantidad terap3uticamente eficaz de una composici3n farmac3utica que comprende un compuesto descrito. La enfermedad autoinmunitaria puede ser por ejemplo, lupus, artritis reumatoide, o preferiblemente, asma. Los compuestos tambi3n pueden ser utilizados para tratar o inhibir el progreso del rechazo de transplantes de tejidos en un sujeto, administrando al sujeto una cantidad terap3uticamente eficaz de una composici3n farmac3utica que comprende un compuesto de la invenci3n. La etapa de administraci3n se puede producir antes, durante, y/o despu3s del procedimiento de transplante de tejido.

A la vista de su efecto inhibitor sobre la actividad proteol3tica de la catepsina S humana los compuestos de la presente invenci3n pueden ser formulados en diversas formas farmac3uticas para el prop3sito de la administraci3n. Para preparar estas composiciones farmac3uticas, se mezcla 3ntimamente una cantidad eficaz de un compuesto concreto, en forma de sal de adici3n de base o 3cido, como ingrediente activo con un portador farmac3uticamente aceptable.

Un portador puede adoptar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparaci3n deseada para la administraci3n. Estas composiciones farmac3uticas est3n deseablemente en una forma de dosificaci3n unitaria adecuada, preferiblemente para la administraci3n oral, o la inyecci3n parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en una forma de dosificaci3n oral, se puede emplear cualquier medio farmac3utico habitual. Estos incluyen agua, glicoles, aceites y similares en el caso de las preparaciones orales l3quidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores s3lidos tales como almidones, az3cares, caol3n, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, p3ldoras, c3psulas y tabletas. En vista de su facilidad de administraci3n, las tabletas

y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean generalmente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las cuales el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes suspensores y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en cantidades minoritarias, cuyos aditivos no ocasionan un efecto perjudicial significativo en la piel. Tales aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser provechosos para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas formas, p. ej., en forma de un parche transdérmico, como una aplicación sobre la piel, en forma de una pomada. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I), debido a su incremento de solubilidad en agua frente a la forma de la base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria utilizada en la presente memoria hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de semejantes formas de dosificación unitarias son las tabletas (incluyendo las tabletas ranuradas o las tabletas recubiertas), las cápsulas, las píldoras, los paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de las sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente activas que pueden formar los compuestos descritos. Las últimas pueden ser obtenidas convenientemente tratando la forma de la base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico; nítrico; fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, palmoico y similares. El término sal de adición de ácido también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos descritos, así como las sales de los mismos. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares. Por el contrario la forma salina se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de la base libre.

La forma estereoisomérica define todas las posibles formas isoméricas que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o indique de otro modo, La designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más concretamente, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R)- o (S); los sustituyentes de los radicales saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis- o trans-. La invención abarca las formas estereoquímicamente isoméricas incluyendo los diastereoisómeros, así como las mezclas de los mismos en cualquier proporción de los compuestos descritos. Los compuestos descritos también pueden existir en sus formas tautoméricas. Se pretende que tales formas aunque no están explícitamente indicadas en las fórmulas anteriores y siguientes estén incluidas en el alcance de la presente invención.

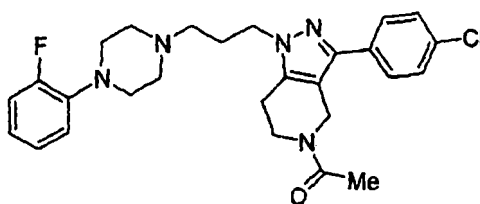
Los expertos en el tratamiento de los trastornos o afecciones mediados por la enzima catepsina S podrían determinar fácilmente la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados más adelante y otra información. En general se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz sería de 0,001 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo de todo el día. Dichas sub-dosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, conteniendo, por ejemplo, 0,05 mg a 250 mg, y en particular 0,5 a 50 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Los ejemplos incluyen formas de dosificación de 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, y 35 mg. Los compuestos de la invención también pueden ser preparados en formulaciones de liberación controlada o subcutáneas o parches transdérmicos. El compuesto descrito también puede ser formulado en forma de pulverización u otras formulaciones tópicas o inhalables.

La dosis exacta y la frecuencia de la administración dependen del compuesto concreto de fórmula (I) utilizado, de la afección concreta que esté siendo tratada, la gravedad de la afección que esté siendo tratada, la edad, el peso y el estado físico general del paciente concreto así como de otra medicación que esté tomando el paciente, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, resulta evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del físico que prescriba los compuestos de la invención. Los intervalos de la cantidad diaria eficaz mencionados en la presente memoria son, por lo tanto, solamente pautas.

La siguiente sección incluye información detallada referente a la preparación, caracterización y uso de los compuestos descritos.

E. Ejemplos

Ejemplo 1



15 *1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona*

A. *1-[3-(4-Cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona*

20 A una solución agitada de 50 g (0,35 moles) de *N*-acetil-4-piperidona y 31 g (0,35 moles) de morfolina en benceno (350 mL) se le añadió una cantidad catalítica (~ 0,25 g) de ácido *p*-toluenosulfónico. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h con una trampa Dean-Stark. El disolvente se separó a presión reducida para dar un aceite pardo. El producto bruto fue diluido con CH₂Cl₂ (175 mL) y se añadieron 50,0 mL (0,35 moles) de Et₃N. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de 45,0 mL (0,35 moles) de cloruro de 4-clorobenzoilo en CH₂Cl₂ (50 mL) mediante un embudo de goteo a lo largo de 1 h. La mezcla se dejó templar a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó después con HCl 1 *N* (150 mL) y se agitó vigorosamente durante 3 h. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 250 mL) y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El aceite bruto fue reducido con EtOH (350 mL) y enfriado a 0°C. A esta solución agitada se añadieron lentamente 33,0 mL (1,06 moles) de hidrazina y la mezcla se dejó templar a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche momento en el cual se formó un producto precipitado de color blanco. El volumen de la reacción se redujo a ~150 mL y se añadió EtOAc (750 mL) a la mezcla. La suspensión se agitó vigorosamente durante 2 h y se filtró después se lavó con EtOAc (2 x 200 mL) y se secó a vacío para proporcionar 41,4 g (42% a lo largo de 3 etapas) de un sólido de color amarillo pálido. TLC (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f=0,3. MS (electropulverización), *m/z* calculado para C₁₄H₁₄ClN₃O [M+H]⁺ 276,08, observado 276,0. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃, una mezcla de rotámeros de amida): 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,08 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

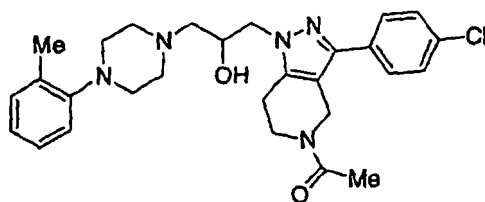
B. *1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-cloro-propil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona*

40 Se añadió Cs₂CO₃ (2,66 g, 8,2 mmoles) a una solución de 1-[3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (1,0 g, 5,4 mmoles) en DMF (10 mL) y se agitó durante 15 min. Se añadió 1-bromo-3-cloro-propano (1,28 g, 8,2 mmoles) y se agitó en N₂ a la temperatura ambiente durante 36 h. Se añadió agua (50 mL) a la reacción y se agitó durante 5 minutos. El producto precipitó. La porción acuosa se decantó y se añadió agua al residuo y se decantó de nuevo. El semisólido se recogió en CH₂Cl₂ y se hizo pasar a través de un tapón corto de SiO₂ (5% MeOH/EtOAc) para obtener 1,06 g (83%) de un semisólido de color amarillo pálido. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₁₇H₁₉Cl₂N₃O, 351,09; *m/z* encontrada, 352,0 [M+H]⁺. RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃, una mezcla de rotámeros 1:1): 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,52 (c, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,37 (sextete, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,21 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H).

C. *1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona*

55 Se disolvió 1-[3-(4-cloro-fenil)-1-(3-cloro-propil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (0,053 g, 0,15 mmoles) en CH₃CN (0,5 mL) y se añadió una solución una solución de 1-(2-fluorofenil)piperazina (0,053 g, 0,30 mmoles) en CH₃CN (0,5 mL), seguido de K₂CO₃ (0,031 g, 0,22 mmoles) y Bu₄Ni (0,018 g, 0,05 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 7 d. La TLC preparativa (sílice, 5% MeOH/EtOAc) proporcionó 30 mg (41%) del compuesto del título. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₂₇H₃₁ClFN₅O, 495,22; *m/z* encontrada, 496,3 [M+H]⁺. RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃, una mezcla de rotámeros 1:1): 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06-6,90 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,08 (s ancho, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,58 (s ancho, 4H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,19 (s, 1,5H), 2,13 (s, 1,5H), 2,10-2,07 (m, 2H).

Ejemplo 2



1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

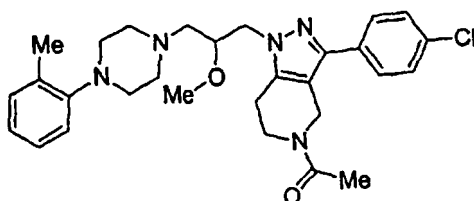
A. 1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

A una solución agitada de 1,00 g (3,63 mmoles) de 1-[3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona y 2,85 mL (36,3 mmoles) de epiclorhidrina se añadieron 1,30 g (3,99 mmoles) de Cs_2CO_3 sólido. La reacción se agitó durante 48 h y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se diluyó después con H_2O (50 mL) y EtOAc (50 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con H_2O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea (sílice, 0-15% acetona/ CH_2Cl_2) proporcionó 0,72 g (60%) de un sólido de color blanco. TLC (sílice, 5% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,5$. MS (electropulverización): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 332,11, observado 332,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , una mezcla de rotámeros de amida): 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,80 y 4,73 (A y B de AB cuartete, $J_{ab} = 15,8$ Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,47 (dd, $J = 15,3$, 2,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 15,0$, 2,7 Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 5,3$, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 5,1$, 3,3 Hz, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,73 (dt, $J = 5,9$, 1,8 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 3H), 2,80-2,69 (m, 3H), 2,53 (dd, $J = 4,7$, 2,5 Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 4,6$, 2,6 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

B. 1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución de 1-[3-(4-cloro-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (0,8 g, 2,42 mmoles) en CH_2Cl_2 (12 mL) se trató con triflato de ytterbio (III) (0,15 g, 0,24 mmoles) y 1-(*O*-tolil)-piperazina (0,51 g, 2,90 mmoles) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h y se diluyó con EtOAc (100 mL) y H_2O (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (2 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó 1,08 g (88%) del compuesto diana, un polvo de color blanco. TLC (sílice, 10% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,38$. MS (electropulverización): m/z 508,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_2$ requiere 507,2. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,60 y 7,37 (patrón AB, $J_{ab} = 8,8$ Hz, 2H), 7,54 y 7,40 (patrón AB, $J_{ab} = 8,8$ Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 2H), 4,85 y 4,73 (patrón AB, $J_{ab} = 15,5$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 6H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 1,5H), 2,17 (s, 1,5H).

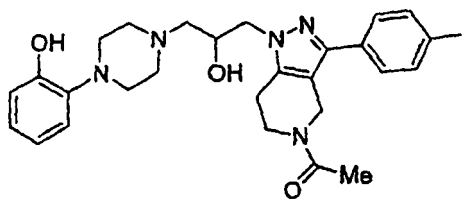
Ejemplo 3



1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-metoxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución agitada de 1-[3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (25 mg, 0,05 mmoles) en THF (0,2 mL) se trató con NaH (1,42 mg, 0,06 mmoles) a 25°C. Al cabo de 20 min, se añadió yoduro de metilo (3,7 μL , 0,06 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. La TLC preparativa (sílice, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó 14,6 mg (56%) de una película incolora. TLC (sílice, 10% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,38$. MS (electropulverización): m/z 522,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_2$ requiere 521,3. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,62 y 7,37 (patrón AB, $J_{ab} = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 y 7,40 (patrón AB, $J_{ab} = 8,8$ Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 2H), 4,82 y 4,75 (patrón AB, $J_{ab} = 15,5$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,09-3,73 (m, 4H), 3,29 (s, 1,5H), 3,27 (s, 1,5H), 2,93-2,55 (m, 12H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H).

Ejemplo 4



1-[1-[2-Hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-yodofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

A. 1-[3-(4-Yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Un matraz equipado con una trampa Dean-Stark se cargó con N-acetil-4-piperidona (27,29 g, 137 mmoles), piperidina (16,5 mL, 129 mmoles), ácido p-toluenosulfónico (0,5 g) y benceno (150 mL). La mezcla se calentó a 125°C. Al cabo de 8 h se dejó enfriar la mezcla, y se concentró a vacío para dar la correspondiente enamina (35 g). Una solución de cloruro de *p*-yodobenzoilo (9,28 g, 34,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 mL) se añadió gota a una solución a 0°C de la enamina (11,0 g, aprox. 41 mmoles) en CH₂Cl₂ (80 mL) a lo largo de 2 h. Después se dejó que la mezcla se templara a la temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas más. La solución se trató con HCl 1 N (200 mL) y se agitó vigorosamente durante 5 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOH (200 mL) y se trató con NH₂NH₂ (16,0 mL, 51 mmoles). La mezcla se agitó durante 17 h y se añadió H₂O (300 mL). El producto precipitado formado se recogió por filtración y se secó al aire para dar 8,82 g (59%) de 1-[3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona que era adecuada para su uso sin purificación adicional. TLC (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,3. MS (electropulverización): *m/z* calculado para C₁₄H₁₅IN₃O [M+H]⁺ 368,03, encontrado 368,0. RMN H¹ (CD₃OD/CDCl₃, 500 MHz, una mezcla de rotámeros de amida): 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,79, (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,72, (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

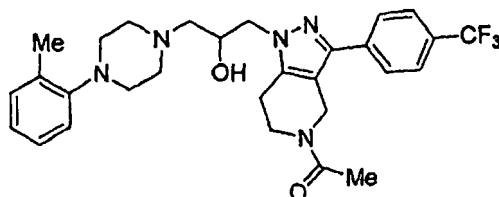
B. 1-[3-(4-Yodo-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Se añadió Cs₂CO₃ (1,30 g, 4,01 mmoles) a una solución de 1-[3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (1,34 g, 3,65 mmoles) y epiclohidrina (2,85 mL, 36,4 mmoles) en DMF (10,0 mL). La mezcla se agitó durante 17 h después se repartió entre EtOAc (400 mL) y NaHCO₃ saturado (150 mL). La capa de NaHCO₃ se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (2 x 150 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 10-25% acetona/CH₂Cl₂) para dar 890 mg (58%) del compuesto del título. HPLC, t_R = 5,53 min. (Condiciones de la fase reversa: HP 1100 LCMS, Columna Phenomenex luna 2,1 x 150 mm, 60% MeOH/H₂O (0,5% AcOH) a 90% MeOH/H₂O (0,5% AcOH), mantenida a las condiciones iniciales durante 2 min después llevada a las condiciones finales a lo largo de 5 min.) MS (electropulverización), *m/z* calculado para C₁₇H₁₈IN₃O₂Na [M+Na]⁺ 445,04, encontrado 445,95. RMN H¹ (CDCl₃, 500 MHz, una mezcla de rotámeros de amida): 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,80 y 4,73 (A y B de AB cuartete, *J*_{ab} = 15,6 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,84 (dd, *J* = 15,1, 2,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 5,0, Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 6H), 2,52 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 2,48 (dd, *J* = 4,5, 2,6, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

C. 1-[1-[2-Hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-yodofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Se combinaron 1-[3-(4-yodo-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (62 mg, 0,15 mmoles) y 4-(2-hidroxifenil)-piperazina (34 mg, 0,19 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) y la solución se trató con Yb(OTf)₃·H₂O (44 mg, 0,071 mmoles). La mezcla se sacudió durante 72 h después se diluyó con CH₂Cl₂ (1 mL). La purificación mediante TLC preparativa (sílice, 10% MeOH/CH₂Cl₂) dio 45 mg (51%) de un polvo de color blanquecino. TLC (sílice, 8% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,2. MS (electropulverización): *m/z* calculado para C₂₇H₃₃IN₅O₃ [M+H]⁺ 602,15, encontrado 602,2. RMN H¹ (CDCl₃, 500 MHz, una mezcla de rotámeros de amida): 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,83 y 4,72 (A y B de AB cuartete, *J*_{ab} = 15,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,00-2,49 (m, 11H), 2,20 (s, 1,5H), 2,15 (s, 1,5H).

Ejemplo 5



1-[1-[2-Hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

A. 1-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución de *N*-acetil-4-piperidona (2,82 g, 20 mmoles), morfolina (1,93 mL, 22 mmoles) y ácido *p*-tolueno-sulfónico (5 mg) en benceno (8,5 mL) se sometió a reflujo durante 8 h en un aparato Dean-Stark. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL). Se añadió trietilamina (3,1 mL) y se añadió cloruro de *p*-trifluorometilbenzoilo (3,27 mL, 22 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 mL) gota a gota a la solución a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 h y se diluyó con HCl acuoso (5%, 25 mL). Después de agitar durante otros 30 minutos, la capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (20 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se disolvió en EtOH (95%, 18 mL) y se trató a 0°C con hidrazina (2,9 mL, 60 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h y se añadió H₂O (4 mL). La mayor parte de la materia volátil se separó y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 5,1 g (83%) de un polvo de color blanco. TLC (sílice, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,30. MS (electropulverización): *m/z* 332,0 ([M+Na]⁺, C₁₅H₁₄F₃N₃O requiere 309,1). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,73-7,67 (m, 4H), 4,85 (s, 1,2H), 4,68 (s, 0,8H), 3,96 (t, *J* = 4,5 Hz, 0,8H), 3,78 (t, *J* = 4,5 Hz, 1,2H), 2,89 (t, *J* = 4,5 Hz, 1,2H), 2,83 (t, *J* = 4,5 Hz, 0,8H), 2,23 (s, 1,8H), 2,18 (s, 1,2H).

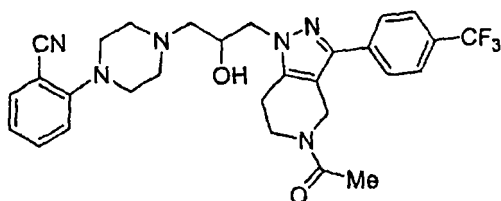
B. 1-[1-Oxiranilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución de 1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (2,4 g, 7,77 mmoles) en DMF (15 mL) se trató con carbonato de cesio (5,05 g, 15,5 mmoles) y epiclorhidrina (6,1 mL, 77,7 mmoles) a 25°C y se agitó durante 24 h antes de diluirla con EtOAc (100 mL) y H₂O (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 10% acetona/CH₂Cl₂) proporcionó 2,30 g (81%) de un polvo de color blanco. TLC (sílice, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,35. MS (electropulverización): *m/z* 388,0 ([M+Na]⁺, C₁₈H₁₈F₃N₃O₂ requiere 365,1). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,77 y 7,63 (patrón AB, *J*_{ab} = 8,2 Hz, 2H), 7,71 y 7,67 (patrón AB, *J*_{ab} = 8,4 Hz, 2H), 4,82 y 4,76 (patrón AB, *J*_{ab} = 15,5 Hz, 1,2H), 4,58 (s, 0,8H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,80-2,67 (m, 3H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,13 (s, 1,3H), 2,08 (s, 1,7H).

C. 1-[1-[2-Hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución de 1-[1-oxiranilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il]-etanona (1,16 g, 3,20 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) se trató con triflato de yterbio(III) (0,40 g, 0,64 mmoles) y 1-(*O*-tolil)-piperazina (0,84 g, 4,77 mmoles) a 25°C y se agitó durante 48 h antes de diluirla con CH₂Cl₂ (100 mL) y H₂O (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (2 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 1,54 g (89%) de un polvo de color blanco. TLC (sílice, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,35. MS (electropulverización): *m/z* 542,3 ([M+H]⁺, C₂₉H₃₄F₃N₅O₂ requiere 541,3). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,82 y 7,65 (patrón AB, *J*_{ab} = 8,2 Hz, 2H), 7,72 y 7,68 (patrón AB, *J*_{ab} = 8,4 Hz, 2H), 7,18-6,97 (m, 4H), 4,88 y 4,76 (patrón AB, *J*_{ab} = 16 Hz, 0,9H), 4,65 (s, 1,1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,88-3,70 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 6H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 1,8H), 2,17 (s, 1,2H).

Ejemplo 6

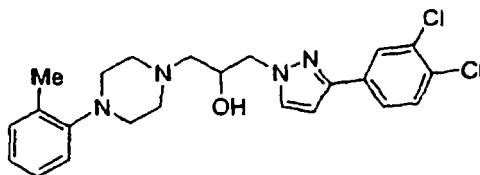


2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

Una solución de 1-[1-oxiranilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanol (0,84 g, 2,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL) se trató con triflato de yterbio(III) (0,29 g, 0,46 mmoles) y 1-(2-cianofenil)-piperazina (0,75 g, 3,5 mmoles) a 25°C y se agitó durante 48 h antes de diluirla con CH_2Cl_2 (100 mL) y H_2O (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (2 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó 1,15 g (90%) de cristales de color amarillo claro. TLC (sílice, 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): $R_f = 0,30$. MS (electropulverización): m/z 553,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ requiere 552,3). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,82 y 7,68 (patrón AB, $J_{ab} = 8,2$ Hz, 2H), 7,76 y 7,72 (patrón AB, $J_{ab} = 8,4$ Hz, 2H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 4,90 y 4,78 (patrón AB, $J_{ab} = 16$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,30-3,71 (m, 6H), 3,25 (m, 4H), 3,02-2,75 (m, 4H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 1,5H), 2,18 (s, 1,5H).

Ejemplo 7

(Referencia)



1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

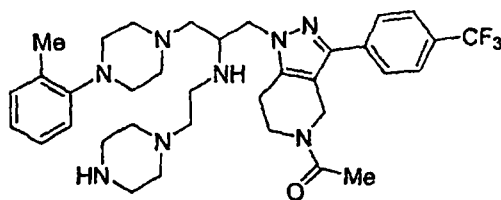
A. 3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-oxiranilmetil-1H-pirazol

Una solución agitada de 3-(3,4-diclorofenil)pirazol (300 mg, 1,4 mmoles) en DMF (5 mL) se trató con carbonato de cesio (550 mg, 1,69 mmoles) y epíclorhidrina (1,1 mL, 14,0 mmoles) a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se repartió después entre EtOAc (50 mL) y agua (35 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para rendir un producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, 25% EtOAc/hexanos) proporcionó 308 mg (82%) del compuesto del título. ^1NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,83 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 3, 9,7$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 6, 15$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,81 (dd, $J = 4,0, 4,6$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 2,6, 4,7$ Hz, 1H).

B. 1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-pirazol-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

Una solución de 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-oxiranilmetil-1H-pirazol (30 mg, 0,11 mmoles) y 1-(2-metilfenil)-piperazina (22 mg, 0,12 mmoles) en EtOH (1 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La separación del disolvente y la purificación mediante cromatografía en columna (sílice, 0-5% acetona/ CH_2Cl_2) proporcionó 35 mg (70%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,89 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 2, 8,7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,47 (m, 3H), 2,88 (s, 3H).

Ejemplo 8



1-[1-[2-(2-Piperazin-1-il-etilamino)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

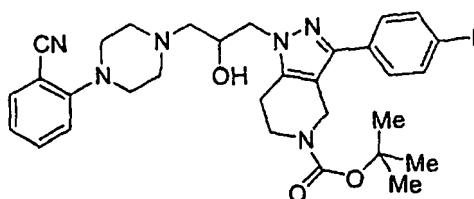
A. 1-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ona

Una solución de DMSO (3,55 mL, 50 mmoles) en CH_2Cl_2 (7 mL) se trató con cloruro de oxalilo (2,90 mL, 33 mmoles) a -78°C y se agitó durante 30 min. Una solución de 1-[1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (1,8 g, 3,3 mmoles) en CH_2Cl_2 (7 mL) se añadió después lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más antes de sofocarla con la adición de trietilamina (18,4 mL, 132 mmoles). La mezcla de reacción se templó lentamente a 25°C y se diluyó con EtOAc (50 mL) y NaHCO_3 sat. (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (2 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 2-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó 1,50 g (83%) de un polvo de color amarillo claro. TLC (sílice, 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): $R_f = 0,35$. MS (electropulverización): m/z 540,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ requiere 539,3). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,78 y 7,62 (patrón AB, $J_{ab} = 8,2$ Hz, 2H), 7,70 y 7,64 (patrón AB, $J_{ab} = 8,4$ Hz, 2H), 7,18-6,95 (m, 4H), 5,10 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,96 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,78 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,47 (3,47 (s, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,74-2,65 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 1,5H), 2,17 (s, 1,5H).

B. 1-[1-[2-(2-Piperazin-1-il-etilamino)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución de 1-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ona (54 mg, 0,1 mmoles) en 1,2-dicloroetano (0,5 mL) se trató con 1-(2-aminoetil)piperazina (26 μL , 0,2 mmoles) y ácido acético glacial (34 μL , 0,6 mmoles) a 25°C y se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (63,6 mg, 0,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h más antes de sofocarla con CH_2Cl_2 (5 mL) y NaHCO_3 sat. (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (2 x 5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. La TLC preparativa (sílice, 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó 22 mg (35%) de una película de color amarillo claro. TLC (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): $R_f = 0,2$. MS (electropulverización): m/z 653,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ requiere 652,4). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,78-7,60 (m, 4H), 7,18-6,82 (m, 4H), 4,88-4,30 (m, 2H), 4,23-3,90 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,22-2,85 (m, 10H), 2,85-2,30 (m, 15H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 1,5H), 2,17 (s, 1,5H).

Ejemplo 9



Éster *t*-butílico de ácido 1-[3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

A. Éster *t*-butílico de ácido 3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3c]-piridino-5-carboxílico

Se añadieron ácido *p*-toluenesulfónico (0,055 g, 0,29 mmoles) y morfolina (4,76 mL, 54 mmoles) a una solución de 4-oxo-1-piperidinocarboxilato de *t*-butilo (10,3 g, 52 mmoles) en benceno (22 mL). La mezcla de reacción se calentó en un matraz equipado con un condensador y una trampa Dean-Stark a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío para dar la enamina que se utilizó sin purificación adicional. La enamina se disolvió en CH_2Cl_2 (60 mL) y se enfrió a 0°C . Se añadió trietilamina (8,67 mL, 62 mmoles), seguido de la adición gota a gota de cloruro de 4-yodobenzoilo (13,8 g, 52 mmoles) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a la temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (200 mL) y la

ES 2 281 434 T3

capa de CH_2Cl_2 se separó, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El aceite resultante se recogió en EtOH (200 mL) y se trató con hidrazina (4,88 mL, 155 mmoles) a 0°C . Se dejó que la mezcla de reacción se templara a la temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. La mezcla se concentró y el material resultante se trituró con EtOAc para proporcionar 9,52 g (43%) de un sólido de color blanco. TLC (sílice, 10% acetona/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,18$. MS (electropulverización): m/z 426,0 (426,1 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,74 (s ancho, 2H), 7,31 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,63 (s ancho, 2H), 3,73 (s ancho, 2H), 2,77 (s ancho, 2H), 1,49 (s, 9H).

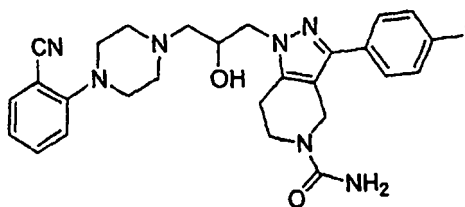
B. Éster *t*-butílico de ácido 3-(4-yodo-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

Se añadió carbonato de cesio (1,84 g, 5,65 mmoles) a una solución de epíclorhidrina (3,68 mL, 47,05 mmoles) y éster *t*-butílico de ácido 3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico (2,0 g, 4,71 mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, después se repartió entre NaHCO_3 acuoso y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, 0-10% acetona/ CH_2Cl_2) proporcionó 2,26 g (69%) de una espuma de color blanco. TLC (sílice, 10% acetona/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,44$. MS (electropulverización): m/z 482,0 (482,1 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,60 (s ancho, 2H), 7,28 (d ancho, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,48 (s ancho, 2H), 4,32 (d ancho, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 15,0, 5,4$ Hz, 1H), 3,61 (s ancho, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,72 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,40 (s ancho, 1H), 1,36 (s, 9H).

C. Éster *t*-butílico de ácido 1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

Se disolvieron trifluorometanosulfonato de yterbio (III) hidrato (0,193 g, 0,311 mmoles) y 1-(2-cianofenil)-piperazina (0,292 g, 1,56 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadieron a una solución de éster *t*-butílico de ácido 3-(4-yodo-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico en CH_2Cl_2 (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 25°C . La purificación mediante cromatografía instantánea (sílice, 0-15% acetona/ CH_2Cl_2) proporcionó 392 mg (56%) de una espuma de color blanco. TLC (sílice, 10% acetona/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,41$. MS (electropulverización): m/z 669,2 (669,2 calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{IN}_6\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,73 (s ancho, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,39 (d ancho, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 4,60 (s ancho, 2H), 4,06-4,04 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,26 (s ancho, 4H), 2,84-2,38 (m, 7H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 10



Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

A. 2-(4-{2-Hidroxi-3-[3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-propil}piperazin-1-il)-benzocitrilo

Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a una solución de éster *t*-butílico de ácido 1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico (0,402 g, 0,601 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró, después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para proporcionar la amina (0,342 g, 100%) en forma de una espuma de color amarillento. TLC (sílice, 10% acetona/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,14$. MS (electropulverización): m/z 569,2 (569,1, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{IN}_6\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}(6:1)$): 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,56 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,21 (dd, $J = 14,1, 4,5$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 14,5, 6,3$ Hz, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,40-3,24 (m, 8H), 3,18-3,06 (m, 3H), 3,03-2,95 (m, 3H).

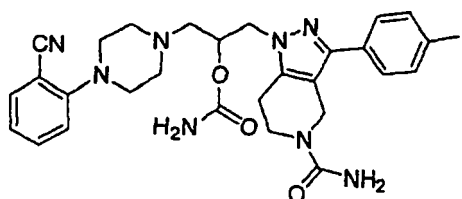
B. Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

Se añadieron diisopropiletilamina (0,531 mL, 3,05 mmoles), DMAP (5 mg), e isocianato de trimetilsililo (0,413 mL, 3,05 mmoles) a una solución de 2-(4-{2-hidroxi-3-[3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-propil}piperazin-1-il)-benzocitrilo en piridina (3 mL) y CH_2Cl_2 (6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20

ES 2 281 434 T3

h, después se repartió entre NaHCO₃ acuoso y CH₂Cl₂. La capa de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El producto resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se trató con etóxido de sodio al 21% en peso en EtOH (0,5 mL) durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 290 mg (78%) del compuesto del título. HPLC (condiciones de la fase reversa), t_R = 4,21 min. MS (electropulverización): m/z 612,2 (612,5, calculado para C₂₇H₃₀IN₇O₂, M⁺+H). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s ancho, 2H), 4,57 (s ancho, 2H), 4,30 (s ancho, 1H), 4,20 (dd, J = 14,1, 3,3 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 14,1, 6,3 Hz, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 4H), 3,04-2,80 (m, 6H), 2,68 (s ancho, 2H).

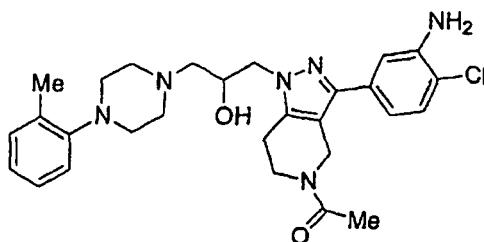
Ejemplo 11



Éster 1-[5-carbamoil-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-etílico de ácido carbámico

El compuesto del título (13 mg, 3%) se obtuvo junto con ácido 1-{3-[4-(2-cianofenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico como se describe en el ejemplo 10. MS (electropulverización): m/z 655,2 (655,2, calculado para C₂₈H₃₁IN₈O₃, [M+H]⁺). HPLC (condiciones de la fase reversa): t_R = 6,29 min. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,52, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,64 (s ancho, 2H), 4,08 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 14,0, 6,6 Hz, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,10-2,80 (m, 4H), 2,66 (s ancho, 2H), 2,50 (s ancho, 2H).

Ejemplo 12



1-[3-(3-Amino-4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

A. 1-[3-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Un matraz equipado con una trampa Dean-Stark se cargó con N-acetil-4-piperidona (27,29 g, 137 mmoles), piperidina (16,5 mL, 129 mmoles), ácido p-toluenosulfónico (0,5 g) y benceno (150 mL). La mezcla se calentó a 125°C. Después de 8 h se dejó que la mezcla se enfriara, y se concentró a vacío para dar la correspondiente enamina (35 g). Una solución de la enamina (3,87 g, 20,0 mmoles) en diclorometano (24 mL) se trató con trietilamina (3,07 mL, 22,0 mmoles) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (4,84 g, 22,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió hidrazina (1,88 mL, 60 mmoles) a la mezcla de reacción. Esta solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas más. Los disolventes se separaron a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100 mL) al residuo para formar una suspensión. Esta suspensión se filtró y se secó para proporcionar 6,4 g (100%) de un sólido de color amarillo. MS (electropulverización): m/z 321,0 (321,0, calculado para C₁₄H₁₃ClN₄O₃, [M+H]⁺). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de dos rotámetros): 8,10-8,00 (m, 3H), 4,90 (s, 0,8H), 4,85 (s, 1,2H), 3,96 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

B. 1-[3-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-1-oxiranilmetil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución de 1-[3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (6,4 g, 20,0 mmoles) en DMF (60 mL) se trató con carbonato de cesio (13,0 g, 40 mmoles) y epiclorhidrina (15,6 mL, 200,0 mmoles) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas más antes de diluirla con acetato de etilo (350 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 10% acetona/CH₂Cl₂) para proporcionar 7,5 g (83%) de un polvo de

ES 2 281 434 T3

color amarillo claro. MS (electropulverización): m/z 377,0 (377,0, calculado para $C_{17}H_{17}ClN_4O_4$, $[M+H]^+$). RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 8,15-8,05 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 1,2H), 4,60 (s, 0,8H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,90-2,67 (m, 3H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,15 (s, 1,7H), 2,10 (s, 1,3H).

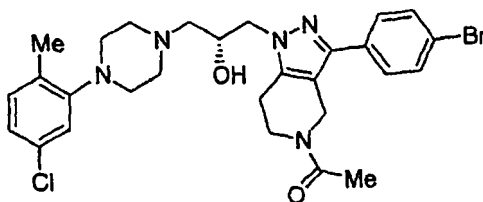
C. 1-[3-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución de 1-[3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (0,754 g, 2,0 mmoles) en diclorometano (10 mL) se trató con triflato de yterbio (III) (0,25 g, 0,40 mmoles) y 1-(2-metilfenil)-piperazina (0,705 g, 4,0 mmoles) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con diclorometano (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar 0,98 g (90%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (electropulverización): m/z 553,2 (553,2, calculado para $C_{28}H_{33}ClN_6O_4$, $[M+H]^+$). RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 8,25-8,15 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 4,10-3,70 (m, 4H), 3,00-2,40 (m, 12H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 1,5H), 2,10 (s, 1,5H).

D. 1-[3-(3-amino-4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

A una solución de hidrosulfito de sodio (1,28 g, 7,3 mmoles) en 30 mL de agua se añadió 1-[3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (810 mg, 1,5 mmoles) en 15 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 min. El color de la solución cambió de amarillo claro a incoloro. Se añadió una solución de hidrócloruro (1 N, 10 mL) a la mezcla de reacción. Esta solución se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min, y se trató con bicarbonato de sodio saturado hasta que el pH de la solución estuviera entre 7 y 8. El producto se extrajo con diclorometano (3 x 80 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida hasta un residuo. Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 5-20% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar 644 mg (84,1%) del compuesto del título. MS (electropulverización): m/z 523,3 (523,3, calculado para $C_{28}H_{35}ClN_6O_2$, $[M+H]^+$). RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,30-6,70 (m, 7H), 4,80-4,60 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,20-4,05 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 2,90-2,30 (m, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 1,5H), 2,10 (s, 1,5H).

Ejemplo 13



(R)-1-[3-(4-Bromo-fenil)-1-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

A. (2S)-1-t-Butildimetilsililglicidol

Se añadió *t*-butilclorodimetilsilano (9,41 g, 62,4 mmoles) seguido de Et_3N (13,5 mL, 96,8 mmoles) a una solución a 0°C de *R*-(+)-glicidol (3,88 g, 52,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 mL). Se dejó que la solución se templara a 23°C con agitación a lo largo de 17 h. La solución de color rosa resultante se diluyó con Et_2O (250 mL) y se agitó 30 minutos más. La solución se repartió entre Et_2O (800 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL). La capa de Et_2O se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (250 mL), H_2O (3 x 200 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (sílice, 5-10% Et_2O /hexanos) proporcionó 8,21 g (84%) del compuesto del título. TLC (sílice, 10% Et_2O /hexanos): R_f = 0,5. RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): 3,85 (dd, J = 11,9, 3,2 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,9, 4,8 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 5,0, 4,2 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 5,2, 2,7 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

B. 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Un matraz equipado con una trampa Dean-Stark se cargó con *N*-acetil-4-piperidona (100,1 g, 709 mmoles), piperidina (68 mL, 779 mmoles), *p*TsOH (3,7 g) y benceno (500 mL). La mezcla se calentó a 125°C. Después de 17 h se dejó que la mezcla se enfriara y se dividió en dos porciones. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de *p*-bromobenzoilo (70,0 g, 319 mmoles) en CH_2Cl_2 (400 mL) a una solución a 0°C de la enamina (aprox. 355 mmoles) en CH_2Cl_2 (320 mL) a lo largo de 15 h. Después se dejó que la mezcla se templara a 23°C y se agitó durante 5 horas

ES 2 281 434 T3

más. La solución se trató con HCl 1 N (500 mL) y se agitó vigorosamente durante 1,5 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 300 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso sat. (300 mL), H₂O (300 mL), salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (300 mL) y se trató con NH₂NH₂ (50,0 mL, 1,59 moles). La mezcla se agitó durante 17 h antes de que el producto precipitado formado se recogiera mediante filtración y se secara al aire para dar 52 g (50%) del compuesto del título que era adecuado para su uso sin purificación adicional. TLC (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,3. MS (electropulverización): *m/z* calculado para C₁₄H₁₅Br⁷⁹N₃O [M+H]⁺, 320,04, encontrado 320. RMN H¹ (CD₃OD/CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de rotámeros de amida): 7,53 y 7,35 (A y B de AA'BB', *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,51 y 7,39 (A y B de AA'BB', *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,85 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,81, (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,74, (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

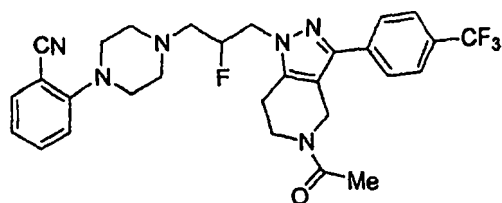
C. (S)-1-[3-(4-Bromo-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

Una solución de KHMDS en tolueno (0,5 M, 3,7 mL, 1,85 mmoles) se añadió a una solución a 0°C de 1-[3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (492 mg, 1,54 mmoles) en DMF (4,0 mL). La mezcla se agitó durante 1 h antes de añadir (2S)-1-*t*-butildimetilsililglicidol (870 mg, 4,62 mmoles) neto por medio de una jeringa. La mezcla se agitó 48 horas más y se repartió entre EtOAc (300 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y se trató con CSA (97 mg). La mezcla se agitó durante 17 h y se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en MeC(OMe)₃ (50 mL) y se agitó durante 17 horas más. La mezcla se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL), H₂O (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El ortoéster bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL), se enfrió a 0°C, y se trató con AcBr (0,18 mL, 2,4 mmoles). Se dejó que la mezcla se templara con agitación a lo largo de 4 horas antes de ser elaborada como se ha descrito antes. El bromuro de acetilo bruto obtenido se disolvió en MeOH (50 mL), se trató con K₂CO₃ (207 mg, 1,50 mmoles) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (100 mL). La capa de EtOAc se lavó con H₂O (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 10-40% acetona/CH₂Cl₂) para proporcionar 158 mg (27%) del compuesto del título. El análisis mediante HPLC quiral (Daicel OD, 0,5% Et₂NH/MeOH) indicaba >95% de pureza óptica. HPLC (condiciones de la fase reversa): t_R = 4,90 min. MS (electropulverización): *m/z* calculado para C₁₇H₁₉Br⁷⁹N₃O₂ [M⁺+H], 376,07, encontrado 376,0. RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de rotámeros de amida): 7,47 (d con divisiones finas (parcialmente oscurecido), *J* = 8,5, Hz, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,38 (d con divisiones finas, *J* = 8,5, Hz, 2H), 4,71 y 4,64 (A y B de AB cuartete, *J*_{ab} = 15,7 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,39 (dd, *J* = 15,1, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 15,0, 2,9 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 5,2, 3,9 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 5,3, 3,7 Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,25 (m ancho, 2H), 2,80-2,60 (m, 6H), 2,46 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

D. (R)-1-(3-(4-Bromo-fenil)-1-{3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

Se combinaron (S)-1-[3-(4-bromo-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (37 mg, 0,98 mmoles) y 4-(2-metil-5-clorofenil)piperazina (36 mg, 0,17 mmoles) en EtOH (0,4 mL) y se calentaron a 70°C. Después de 18 h se dejó que la mezcla se enfriara, se diluyó con CH₂Cl₂ y se purificó mediante TLC preparativa (sílice, 8% MeOH/CH₂Cl₂) para dar 35 mg (61%) del compuesto del título. HPLC (condiciones de la fase reversa): t_R = 4,41 min. MS (electropulverización): *m/z* calculado para C₂₈H₃₄³⁵ClBr⁷⁹N₅O₂ [M⁺+H], 586,16, encontrado 586,2. RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de rotámeros de amida): 7,56 (d (parcialmente oscurecido), *J* = 8,5, Hz, 2H), 7,53 (s, 4H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d ancho, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,85 y 4,73 (A y B de AB cuartete, *J*_{ab} = 15,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,90-3,71 (m, 2H), 2,92-2,53 (m, 11H), 2,21 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H).

Ejemplo 14



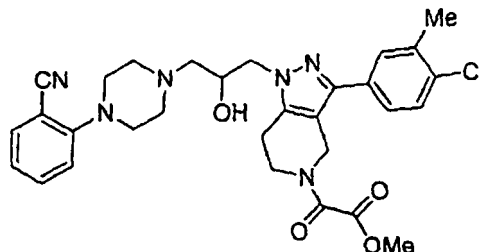
2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-fluoro-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

Una solución de 2-(4-{3-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (150 mg, 0,27 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 mL) se trató con DAST (Et₂NSF₃, 7 μL, 0,60 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción templó lentamente a 25°C durante 1 h y después a 60°C durante 2 horas más. La TLC preparativa (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 75 mg (50%) del compuesto del título en forma de

ES 2 281 434 T3

un polvo de color amarillo claro. TLC (5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,28. MS (electropulverización): *m/z* 555,2 ([M⁺H]⁺, C₂₉H₃₀F₄N₆O requiere 554,2). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de dos rotámeros): 7,71 y 7,59 (patrón AB, J_{ab} = 8,2 Hz, 2H), 7,66 y 7,62 (patrón AB, J_{ab} = 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 5,01 (dp, J = 49,0, 3,0 Hz, 1H), 4,77 y 4,73 (patrón AB, J_{ab} = 15,7 Hz, 1,1H), 4,59 (s, 0,9H), 4,41-4,18 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,83-2,65 (m, 8H), 2,14 (s, 1,6H), 2,10 (s, 1,4H).

Ejemplo 15



Éster metílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-oxo-acético

A. Cloruro de 4-cloro-3-metil-benzoilo

A una suspensión de 52,55 g (0,31 moles) de ácido 4-cloro-3-metil-benzoico en CH₂Cl₂ (1,2 L) con DMF (1 mL) a 0°C en N₂ con un evacuador de purgado a través de hidróxido de sodio 2,5 N se añadieron 29,56 mL (0,339 moles) de cloruro de oxalilo. Se dejó que la mezcla se templara a la temperatura ambiente a lo largo de un período de 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se hizo continuar en estado bruto.

B. Éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

A una solución agitada de 55,8 g (0,28 moles) de éster *t*-butílico de ácido 4-oxo-piperidino-1-carboxílico y 25,7 g (0,29 moles) de morfolina en benceno (125 mL) se le añadió una cantidad catalítica (-0,25 g) de ácido *p*-tolueno-sulfónico. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h en una trampa Dean-Stark. El disolvente se separó a presión reducida para dar un aceite pardo. El producto bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (400 mL), y se añadieron 46,83 mL (0,34 moles) de Et₃N. La mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió una solución de cloruro de 4-cloro-3-metil-benzoilo (0,35 moles) en CH₂Cl₂ (200 mL) lentamente por medio de un embudo de goteo a lo largo de 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (400 mL) y la capa de CH₂Cl₂ se separó, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El aceite resultante se recogió en EtOH (400 mL) y se trató con 35 mL de hidrazina a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se templara a la temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas, tiempo durante el cual se formó un producto precipitado de color blanco. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a ~150 mL, y se añadió Et₂O (750 mL). La suspensión se agitó vigorosamente durante 2 h y se filtró después se lavó con Et₂O (2 x 200 mL) y se secó a vacío para proporcionar 50,74 g (52% a lo largo de 3 etapas) de éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridino-5-carboxílico en forma de un sólido de color naranja pálido. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₁₈H₂₂ClN₃O₂, 347,1; *m/z* encontrada, 348,1 [M+H]⁺. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,26-7,43 (m, 4H), 4,65 (s ancho, 2H), 3,73 (s ancho, 2H), 2,77 (s ancho, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

C. Éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

A una solución de éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico (18,26 g, 53 mmoles) y epíclorhidrina (41,12 mL, 526 mmoles) en DMF (100 mL) se añadió carbonato de cesio (20,56 g, 63 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas, se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 20% acetona/CH₂Cl₂) para proporcionar éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico (12,0 g, 57%). TLC (sílice, 20% acetona/CH₂Cl₂): R_f = 0,68. MS (electropulverización) *m/z* 491,2 (491,2, calculado para C₂₇H₃₁ClN₆O, [M+H]⁺). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) 7,55 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 3,67-3,79 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,83 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

ES 2 281 434 T3

D. Éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

Se disolvieron parcialmente éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-oxiranilmetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico (5,33 g, 13,2 mmoles) y 1-(2-cianofenil)-piperazina (2,97 g, 15,86 mmoles) en EtOH (50 mL) y trietilamina (2 mL). La mezcla de reacción se calentó 80°C durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 20% acetona/CH₂Cl₂) para dar éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico (6,51 g, 83%) en forma de un sólido de color amarillo. TLC (sílice, 20% acetona/CH₂Cl₂): R_f = 0,35. MS (electropulverización): *m/z* 591,3 (591,3, calculado para C₃₂H₃₉ClN₆O₃, [M+H]⁺).

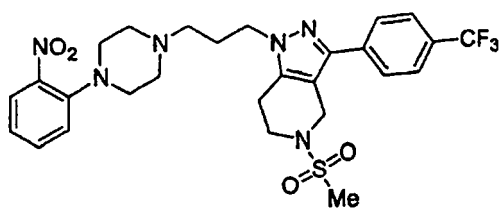
E. 2-(4-{3-[3-(4-Cloro-3-metil-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

Se disolvió éster *t*-butílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico (1,26 g, 2,13 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 mL) y CH₂Cl₂ (3 mL) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso (2 X 25 mL). La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-(4-{3-[3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (1,05 g, 99%) en forma de una espuma de color amarillo. TLC (sílice, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,27. MS (electropulverización): *m/z* 491,2 (491,2, calculado para C₂₇H₃₁ClN₆O, [M+H]⁺). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 9,8 (s ancho, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (s ancho, 1H), 4,12-4,32 (m, 4H), 2,98-3,51 (m, 13H), 2,35 (s, 3H).

F. Éster metílico de ácido (3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-oxo-acético

Se disolvió 2-(4-{3-[3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo (58 mg, 0,118 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,59 mL) y se trató con clorooxoacetato de metilo (16 mg, 0,129 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a la temperatura ambiente. La cromatografía en columna (sílice, 2-10% MeOH/CH₂Cl₂) dio éster metílico de ácido (3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-oxo-acético (54 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco. MS (electropulverización): *m/z* 577,3 (577,2, calculado para C₃₀H₃₃ClN₆O₄, [M⁺H]⁺). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,32-7,62 (m, 5H), 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,59-4,80 (m, 3H), 4,12-4,28 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78-3,86 (m, 2H), 3,44-3,60 (m, 5H), 3,15-3,40 (m, 4H), 2,83-3,05 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 16



5-Metanosulfonyl-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina

A. 1-Metanosulfonyl-piperidin-4-ona

Se añadió carbonato de potasio (324 g, 2340 mmoles) a una solución de hidrocloreto monohidrato de 4-piperidona (90 g, 586 mmoles) en cloroformo (300 mL) y agua (300 mL). La suspensión se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de metilsulfonyl (136 mL, 1760 mmoles) mediante adición gota a gota a lo largo de un período de 1 h (se observaba evolución de gas). La mezcla de reacción se sacudió durante 72 h y se repartió entre CH₂Cl₂ (500 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (500 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 200 mL). La capa orgánica se lavó con 1% KHSO₄ (250 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar 90,5 g (87%) de un sólido de color blanco. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₆H₁₁NO₃S, 177,1; *m/z* encontrada, 178,1 [M+H]⁺. HPLC (condiciones de la fase reversa): t_R = 2,19 min. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 3,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 4H).

B. 5-Metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Se añadieron ácido p-toluenesulfónico (1,34 g, 7,0 mmoles) y morfolina (25,83 mL, 296 mmoles) a una solución de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ona (50,0 g, 282 mmoles) en benceno (282 mL). La mezcla de reacción se calentó en un matraz equipado con un condensador y una trampa Dean-Stark a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío para dar la enamina que se utilizó sin purificación adicional. La enamina se disolvió en CH_2Cl_2 (200 mL) y se enfrió 0°C . A esto se añadió trietilamina (47,2 mL, 339 mmoles) seguido de la adición gota a gota cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (42,3 mL, 285 mmoles) disuelto en CH_2Cl_2 (82 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso 1 N (250 mL) y la capa de CH_2Cl_2 se separó, secó (Na_2SO_4), y se concentró. El aceite resultante se recogió en EtOH (300 mL) y se trató con hidrazina (44,3 mL, 1,41 moles) a 0°C . Se dejó que la mezcla de reacción se templara a la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se concentró y el sólido resultante se filtró con un lavado de EtOH y se secó a vacío para proporcionar 70 g (72%) de 5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina en forma de un sólido de color blanco. MS (electropulverización): masa exacta calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 345,0; m/z encontrada, 346,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC (condiciones de la fase reversa): $t_{\text{R}} = 6,33$ min. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,72 (s, 4H), 4,58 (s, 2H), 3,69 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H).

C. 3-[5-Metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-1-ol

Se añadió Cs_2CO_3 (33,74 g, 103,5 mmoles) a una solución de 5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (29,8 g, 86,3 mmoles) en DMF anhidra (70 mL) y se agitó durante 25 min. Se añadió 3-bromo-1-propanol (8,6 mL, 13,2 g, 94,9 mmoles) y se agitó en N_2 a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (500 mL) a la reacción y se agitó durante 5 min. El material precipitado se filtró y se lavó con agua (4 X 100 mL) y se secó en un Freeze Drying System. El material bruto (31,0 g) se recogió en DMS anhidra (65 mL) y se añadió Cs_2CO_3 (33,74 g, 103,5 mmoles), y se agitó durante 10 min. Se añadieron 3-bromo-1-propanol (8,6 mL, 13,2 g, 94,9 mmoles) y MeOH (6,0 mL, 4,75 g, 148 mmoles) y se continuó agitando en N_2 a la temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua (500 mL) a la reacción y se agitó durante 10 minutos. El material precipitado se filtró y se lavó con agua (3 X 100 mL). La torta del filtro se disolvió en CH_2Cl_2 (200 mL) y se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El sólido se trituró con Et_2O (200 mL), se filtró, se lavó con Et_2O , y se secó para proporcionar 16,0 g del compuesto deseado. Las aguas madre se sometieron a cromatografía (sílice, 0-10% acetona/EtOAc) para obtener 3,0 g del compuesto del título. El rendimiento era de 54,6%. MS (electropulverización): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 403,12; m/z encontrado, 404,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 426,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,70-3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,06 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H).

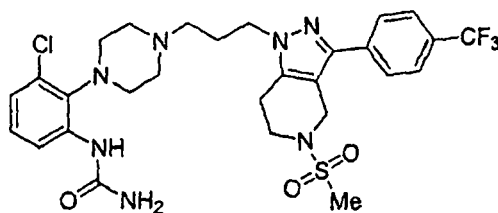
D. 3-[5-Metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propionaldehído

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,45 g, 8,2 mmoles) a una solución de 3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-1-ol (3,0 g, 7,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C en N_2 . Al cabo de 15 min, se dejó que la reacción se templara a la temperatura ambiente y se agitó durante otras 1,5 h. La reacción se diluyó con Et_2O (60 mL) y se añadió lentamente NaHCO_3 acuoso al 20% (35 mL). Después se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La MPLC (1-10% MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó 2,53 g del aldehído deseado con un rendimiento del 85%. MS (electropulverización): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 401,11; m/z encontrado, 402,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 434,1 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,82 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,25 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H), 3,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H).

E. 5-Metanosulfonil-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una solución agitada de 3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propionaldehído (0,060 g, 0,15 mmoles) y 1-(2-nitro-fenil)-piperazina (0,032 g, 0,157 mmoles) en CH_2Cl_2 (0,5 mL), se añadió AcOH glacial (8,5 μL , 0,15 mmoles) y se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,041 g, 0,19 mmoles) y se agitó en nitrógeno durante la noche. Después se añadió NaHCO_3 saturado (0,5 mL) y se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (0,5 mL). La purificación mediante MPLC (sílice, 2-15% MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,063 g, 71%). TLC (sílice, 12% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,67$. MS (electropulverización): masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 592,21; m/z encontrado, 593,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,80 (dd, $J = 1,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,52 (ddd, $J = 1,6, 7,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 1,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,13 (t ancho, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,96 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,66 (t ancho, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,17 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H).

Ejemplo 17



1-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea

A. Éster t-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico

A una solución agitada de 1,2-dicloro-3-nitrobenzoceno (0,96 g, 5,0 mmoles) y éster t-butílico de ácido piperazino-1-carboxílico (0,93 g, 5,0 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se añadió K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se separó a presión reducida. El material bruto se repartió entre EtOAc (100 mL) y H_2O (20 mL). La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 10-20% EtOAc/hexanos) proporcionó éster t-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico (1,2 g, 70%). TLC (sílice, 20% EtOAc/hexanos): $R_f = 0,45$. MS (electropulverización): masa exacta calculada para $C_{15}H_{20}ClN_3O_4$, 341,1; m/z encontrada, 364,1 $[M+Na]^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,56 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,38-3,56 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

B. 1-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazina

Se disolvió éster t-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico (1,87 g, 5,47 mmoles) en ácido trifluoroacético (5,0 mL) y CH_2Cl_2 (5,0 mL) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, y lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 100% CH_2Cl_2) para proporcionar 1-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazina (1,26 g, 95%). MS (electropulverización): masa exacta calculada para $C_{10}H_{12}ClN_3O_2$, 241,1; m/z encontrada, 242,1 $[M+H]^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,54 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,08 (s ancho, 4H), 2,99 (s ancho, 4H), 2,07-2,12 (m, 1H).

C. 1-[3-[4-(2-Cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una solución agitada de 3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propionaldehído (0,5 g, 1,25 mmoles) y 1-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazina (0,301 g, 1,25 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 mL) se añadió sulfato de sodio (0,354 g, 2,50 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,396 g, 1,87 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 10% acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar 1-[3-[4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (0,380 g, 49%). MS (electropulverización): masa exacta calculada para $C_{27}H_{30}ClF_3N_6O_4S$, 626,2; m/z encontrada, 627,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,01-3,11 (m, 4H), 2,95 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,42-2,53 (m, 4H), 2,40 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,12 (c, $J = 6,5$ Hz, 2H).

D. 3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenilamina

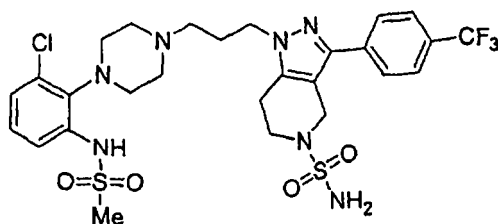
A una solución agitada de 1-[3-[4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (0,153 g, 0,244 mmoles) en EtOH (2,44 mL) se le añadió polvo de cinc (0,80 mg, 1,22 mmoles) con una adición lenta de ácido acético (0,70 mL). Después de 15 min la solución de color amarillo se volvió incolora y el polvo de cinc introducido se filtró a través de un tapón de celite. El producto filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar 3-cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenilamina (0,146 g, 100%). MS (electropulverización): masa exacta calculada para $C_{27}H_{32}ClF_3N_6O_2S$, 596,2; m/z encontrada, 597,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,60-3,70 (m, 4H), 2,97 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,74 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,11-2,20 (m, 4H).

ES 2 281 434 T3

E. 1-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea

A una solución agitada de 3-cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenilamina (0,062 g, 0,104 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,52 mL) se le añadió isocianato de trimetilsililo (0,017 mL, 0,125 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a la temperatura ambiente. La reacción no se había completado, de manera que se añadieron 0,017 mL (0,125 mmoles) más de isocianato de trimetilsililo y la reacción se calentó a 45°C durante 10 h. La cromatografía en columna (sílice, 3-10% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 1-[3-cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea (0,015 g, 22%). MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₂₈H₃₃ClF₃N₇O₃S, 639,2; *m/z* encontrada, 640,2 [M+H]⁺. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 8,26 (s ancho, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,65-3,73 (m, 4H), 2,96 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,87-2,92 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,40 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,09-2,22 (m, 4H).

Ejemplo 18



Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-Cloro-6-metanosulfonylamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-sulfónico

A. Éster *t*-butílico de ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

A una solución agitada de 500 g (2,51 moles) de 1-*t*-butoxicarbonil-4-piperidona y 87,1 g (2,76 moles) de morfolina en benceno (1,25 L) se le añadió una cantidad catalítica (-0,25 g) de *p*-TsOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 36 h con una trampa Dean-Stark. La mitad del disolvente se separó a presión reducida y la solución resultante se enfrió y se filtró. El producto filtrado se concentró después para producir 630 g (94%) de un aceite de color rojo anaranjado. La enamina se dividió y se diluyeron 320 g (1,19 moles) con CH₂Cl₂ (1,0 L) y se añadieron 165,0 mL (1,19 moles) de Et₃N. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de 225 g (1,08 moles) de cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo en CH₂Cl₂ (0,5 L) por medio de un embudo de goteo a lo largo de 1 h. Se dejó que la mezcla se templara a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó después con HCl 1 *N* (450 mL) y se agitó vigorosamente durante 3 horas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 mL) y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El aceite bruto fue reducido con EtOH (1 L) y enfriado a 0°C. A esta solución agitada se le añadieron lentamente 115 g (3,57 moles) de hidrazina y la mezcla se dejó templar a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche momento durante el cual se formó un producto precipitado de color blanco. El volumen de la reacción se redujo a ~500 mL y se enfrió. El producto precipitado se recogió para proporcionar 285 g (72% de la enamina) de un sólido de color blanco. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,63-7,55 (m, 4H), 4,58 (s ancho, 2H), 3,69-3,62 (m ancho, 2H), 2,74-2,68 (m ancho, 2H), 1,47 (s, 9H).

B. Éster *t*-butílico de ácido 1-(2-metoxicarbonil-etil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

Se combinaron éster *t*-butílico de ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico (1,85 g, 5,04 mmoles) y acrilato de metilo (0,50 mL, 5,6 mmoles) en tolueno (30 mL) y se calentaron a 75°C. La mezcla resultante se trató con *t*-BuONa (100 mg), y el calentamiento continuó durante 48 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara y se repartió entre EtOAc (300 mL) y NaHCO₃ (75 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron.

La cromatografía en columna (sílice, 30-60% EtOAc/hexanos) proporcionó 343 mg (15%) del compuesto del título. TLC (sílice, 50% EtOAc/hexanos): R_f = 0,4. MS (electropulverización): *m/z* calculado para C₂₂H₂₇F₃N₃O₄ [M⁺+H] 454,20, encontrado 454,1. RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): 7,75 (d ancho, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (s ancho, 2H), 4,63 (s ancho, 2H), 4,30 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,75 (s ancho, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,79 (t ancho, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

ES 2 281 434 T3

C. Éster *t*-butílico de ácido 1-(3-hidroxi-propil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

Una solución de LiBH₄ (26 mg, 1,2 mmoles) en THF (0,5 mL) se añadió a una solución a 0°C solución de éster *t*-butílico de ácido 1-(2-metoxicarbonil-etil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico (317 mg, 0,70 mmoles) en THF (4,0 mL). La mezcla se agitó durante 5 min después se añadió LiBH₄ (15 mg) adicional y se continuó agitando durante 17 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc (80 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La cromatografía en columna (sílice, 0-8% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 268 mg (95%) del compuesto del título. HPLC (condiciones de la fase reversa), t_R = 6,82 min. MS (electropulverización): *m/z* calculado para C₂₁H₂₆F₃N₃O₃ [M⁺+Na] 448,18, encontrado 448,10. RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): 7,73 (d ancho, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (s ancho, 2H), 4,64 (s ancho, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,76 (s ancho, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,73 (t ancho, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,04 (c, *J* = 6,1, 2H), 1,48 (s, 9H).

D. Éster *t*-butílico de ácido 1-(3-oxo-propil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

Se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,43 g, 3,36 mmoles) en porciones a una solución agitada de éster *t*-butílico de ácido 1-(3-hidroxi-propil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico (1,30 g, 3,05 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) a 0°C en N₂. Después la reacción se agitó 0°C durante 15 min y se dejó que se templara a la temperatura ambiente. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1,5 h la reacción se diluyó con Et₂O (50 mL) y se añadió lentamente NaHCO₃ saturado (15 mL) (¡precaución! evolución de gas). Después se añadió Na₂S₂O_{3,5}H₂O (5,31 g, 21,4 mmoles) y se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La MPLC (1-10% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el aldehído con un rendimiento del 79% (1,02 g). TLC (sílice, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,67. MS (electropulverización) calculado para C₂₁H₂₄F₃N₃O₃, 424,2 ([M+H]⁺), *m/z* encontrado, 424,2. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 9,82 (s, 1H), 7,65 (d ancho, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (s ancho, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,68 (s ancho, 2H), 3,04 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

E. Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico

A una solución agitada de 0,96 g (5,0 mmoles) de 1,2-dicloro-3-nitrobenceno y 0,93 g (5,0 mmoles, 1 eq) de 1-*t*-butiloxicarbonilpiperazina en acetonitrilo (5 mL) se le añadieron 1,38 g (10 mmoles, 2 eq) de K₂CO₃. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se repartió entre EtOAc (100 mL) y 20 mL de H₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 10-20% EtOAc/hexanos) proporcionó 1,2 g (70%) de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico. TLC (sílice, 20% EtOAc/hexanos): R_f = 0,45. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,56 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,56-3,38 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

F. Éster *t*-butílico de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

Se trató éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico (940 mg, 2,75 mmoles) en 10 mL de CH₂Cl₂ con 5 mL de ácido trifluoroacético y se agitó a 25°C durante 1 h. Después la materia volátil se separó. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (60 mL) y KOH (4 N, 20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El aceite de color amarillo se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadió a los 996 mg (2,35 mmoles) de éster *t*-butílico de ácido 1-(3-oxo-propil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico. La solución de color amarillo se trató con ácido acético glacial (0,8 mL, 6 eq) y se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (1,5 g, 7,05 mmoles) y se agitó en nitrógeno durante 2 horas. Después se añadió NaHCO₃ saturado (20 mL) y se agitó durante 30 min, y se separaron las capas. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 2-5% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó éster *t*-butílico de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,40 g, 92%). TLC (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,3. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₃₁H₃₆ClF₃N₆O₄, 648,24; *m/z* encontrado 649,3 [M+H]⁺. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 4H), 7,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,58 (s ancho, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,50-2,35 (m, 4H), 2,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

G. Éster *t*-butílico de ácido 1-{3-[4-(2-amino-6-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico

Una solución de 360 mg (0,56 mmoles) de éster *t*-butílico de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-*c*]piridino-5-carboxílico en 4 mL de MeOH se trató con 182 mg (5 eq) de polvo de cinc y ácido acético glacial (1,57 mL, 50 eq) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró después a través de un lecho de celite y se concentró

ES 2 281 434 T3

para obtener un aceite espeso. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (50 mL) y NaHCO_3 sat. (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (2x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para proporcionar éster t-butilico de ácido 1-{3-[4-(2-amino-6-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]-piridino-5-carboxílico. TLC (sílice, 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): $R_f = 0,3$. MS (electropulverización): masa exacta calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$, 618,27; m/z encontrada, 619,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

H. Éster t-butilico de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

Una solución de éster t-butilico de ácido 1-{3-[4-(2-amino-6-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico (257 mg, 0,42 mmoles) en 4 mL de CH_2Cl_2 se trató con 32 L (0,42 mmoles, 1,0 eq) de cloruro de metanosulfonilo y 116 L (0,83 mmoles, 2 eq) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadieron EtOAc (40 mL) y NaHCO_3 saturado (20 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para proporcionar el éster t-butilico de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilaminofenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico bruto. TLC (sílice, 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): $R_f = 0,3$. MS (electropulverización): masa exacta calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 696,25; m/z encontrada, 697,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

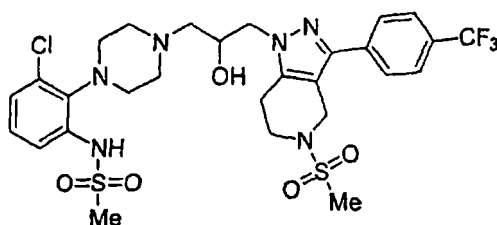
I. Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-t-butoxicarbonil-sulfonico

Una solución de 97 mg (0,14 mmoles) de éster t-butilico de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico en 3 mL de CH_2Cl_2 se trató con 1,5 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h antes de separar toda la materia volátil. A este material bruto en 0,5 mL de CH_2Cl_2 se le añadió gota a gota una solución premezclada de isocianato de clorosulfonilo (18 μL , 0,209 mmoles) y 2-metil-2-propanol (20 μL , 0,209 mmoles) en CH_2Cl_2 (0,150 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante la noche. La TLC preparativa (sílice, 2-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó el compuesto del título (84 mg, 78%). TLC (sílice, 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): $R_f = 0,3$. MS (electropulverización): masa exacta calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2$, 775,22; m/z encontrada, 776,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

J. Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-sulfonico

Se disolvió amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-t-butoxicarbonil-sulfonico (84 mg, 0,11 mmoles) en ácido trifluoroacético (0,75 mL) y CH_2Cl_2 (0,75 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La separación de la materia volátil en una corriente de nitrógeno proporcionó amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-sulfonico con un rendimiento cuantitativo en forma de una sal de ácido trifluoroacético. MS (electropulverización): masa exacta calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$, 675,17; m/z encontrada, 676,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,73 y 7,63 (patrón AB, $J = 8,2$ Hz, 4H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,70-3,25 (m, 7H), 3,00-2,75 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 2H).

Ejemplo 19



N-[3-cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-1-il]-propil]-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida

A. 5-Metanosulfonil-1-oxiranilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Se agitaron 5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (10,0 g, 29,0 mmoles) y epíclorhidrina (24 mL, 307 mmoles) en DMF (150 mL) que contenía Cs_2CO_3 (10,4 g, 31,9 mmoles). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 4 días la mezcla se evaporó, se llevó a EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar un sólido de color amarillo claro. La cromatografía en

ES 2 281 434 T3

columna (sílice, 5% acetona/CH₂Cl₂) dio 4,1 g (35%) un sólido de color blanco. TLC (sílice, 5% acetona/CH₂Cl₂): R_f = 0,28. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₁₇H₁₈F₃N₃O₃S, 401,10; *m/z* encontrada, 402,1 [M+H]⁺. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,70-4,62 (m, 3H), 4,25 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,10-2,9 (m, 6H), 2,65-2,60 (m, 1H).

B. Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico

A una solución agitada de 0,96 g (5,0 mmoles) de 1,2-dicloro-3-nitrobenzoceno y 0,93 g (5,0 mmoles, 1 eq) de 1-*t*-butiloxycarbonilpiperazina en acetonitrilo (5 mL) se le añadieron 1,38 g (10 mmoles, 2 eq) de K₂CO₃. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se repartió entre EtOAc (100 mL) y 20 mL de H₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 10-20% EtOAc/hexanos) proporcionó 1,2 g (70%) de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico. TLC (sílice, 20% EtOAc/hexanos): R_f = 0,45. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,56 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,56-3,38 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

C. Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-amino-6-cloro-fenil)-piperazino-1-carboxílico

Una solución de 342 mg (1 mmoles) de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico en 5,0 mL de MeOH se trató con 630 mg (10 mmoles, 10 eq) de formiato de amonio y una cantidad catalítica de Pd-C al 10% (34 mg). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró después a través de un lecho de celite y se concentró para obtener un sólido de color amarillo. TLC (sílice, 5% acetona/CH₂Cl₂): R_f = 0,40. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₁₅H₂₂ClN₃O₂, 311,14; *m/z* encontrada, 312,1 [M+H]⁺.

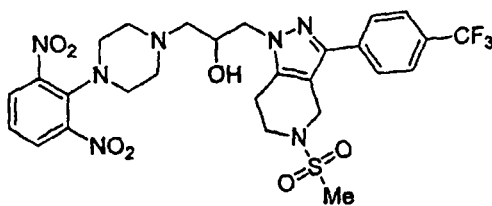
D. Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazino-1-carboxílico

Se trató éster *t*-butílico de ácido 4-(2-amino-6-cloro-fenil)-piperazino-1-carboxílico (163 mg, 0,53 mmoles) en CH₂Cl₂ con 62 L (0,80 mmoles, 1,5 eq) de cloruro de metanosulfonilo y 148 L (1,06 mmoles, 2 eq) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadieron EtOAc (40 mL) y NaHCO₃ sat. (20 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 0-5% acetona/CH₂Cl₂) proporcionó 145 mg (70%) de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazino-1-carboxílico. TLC (sílice, 5% acetona/CH₂Cl₂): R_f = 0,35. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₁₆H₂₄ClN₃O₄S, 389,12; *m/z* encontrado, 388,1 (negativo). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,41 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 4,25-3,91 (m, 2H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,55-2,43 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

E. *N*-[3-cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]-piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida

Se disolvió éster *t*-butílico de ácido 4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazino-1-carboxílico (145 mg, 0,37 mmoles) en 3 mL de CH₂Cl₂ y se trató con 1,5 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h antes de separar toda la materia volátil. El sólido se trató con CH₂Cl₂ (20 mL) y KOH acuoso (4 N, 10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El aceite bruto (90 mg) se disolvió en EtOH absoluto (1,0 mL) y se trató con 96 mg (0,24 mmoles) de 5-metanosulfonil-1-oxiranilmetil-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 85°C durante 3 h y después se separó el disolvente. La cromatografía en columna (sílice, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 138 mg (20% a lo largo de 4 etapas) de *N*-[3-cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida. TLC (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,45. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₂₈H₃₄ClF₃N₆O₅S₂, 690,17; *m/z* encontrada, 691,2 [M+H]⁺. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 8,28 (s, 1H), 7,65 y 7,59 (patrón AB, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,21-3,94 (m, 3H), 3,77-3,52 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,05-2,73 (m, 4H), 2,66-2,20 (m, 4H).

Ejemplo 20



1-[4-(2,6-Dinitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol

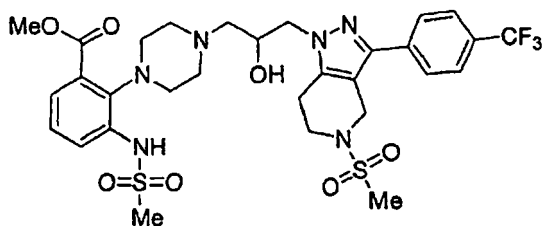
A. Éster *t*-butílico de ácido 4-(2,6-dinitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico

A una solución agitada de 1,01 g (5,0 mmoles) de 1-cloro-2,6-dinitrobenceno y 0,93 g (5,0 mmoles) de 1-*t*-butiloxicarbonilpiperazina en acetonitrilo (5 mL) se añadieron 1,38 g (10 mmoles) de K_2CO_3 . La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se repartió entre EtOAc (100 mL) y 20 mL de H_2O . La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 10-20% EtOAc/hexanos) proporcionó 1,31 g (85%) de éster *t*-butílico de ácido 4-(2,6-dinitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico. TLC (sílice, 20% EtOAc/hexanos): $R_f = 0,35$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

B. 1-[4-(2,6-Dinitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol

Se disolvió éster *t*-butílico de ácido 4-(2,6-Dinitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico (220 mg, 0,63 mmoles) en 5,0 mL de CH_2Cl_2 y se trató con 3,0 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h antes de separar toda la materia volátil. El sólido se trató con CH_2Cl_2 (20 mL) y KOH acuoso (4 N, 10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El aceite bruto (67 mg) se disolvió en EtOH absoluto (1,2 mL) y se trató con 141 mg (0,35 mmoles, 1,3 eq) de 5-metanosulfonyl-1-oxiranilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo 85°C durante 3 h y después el disolvente se separó. La cromatografía en columna purificación (sílice, 10-20% acetona/ CH_2Cl_2) proporcionó 150 mg (85%) de 1-[4-(2,6-dinitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol. TLC (sílice, 10% acetona/ CH_2Cl_2): $R_f = 0,3$. MS (electropulverización): masa exacta calculada para $C_{27}H_{30}F_3N_7O_7S$, 653,19; m/z encontrada, 654,2 $[M+H]^+$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,64 y 7,58 (patrón AB, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,20 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,29-4,12 (m, 2H), 3,66 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,70-2,95 (m, 9H), 2,91 (s, 3H), 2,67-2,32 (m, 4H).

Ejemplo 21



Éster metílico de ácido 2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-metanosulfonylamino-benzoico

A. Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxicarbonil-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico

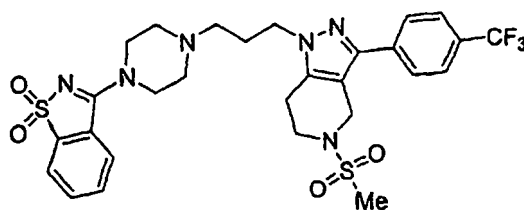
A una solución agitada de 736 mg (2,83 mmoles) de 2-bromo-3-nitrobenzoato de etilo y 579 mg (3,1 mmoles, 1,1 eq) de 1-*t*-butiloxicarbonilpiperazina en *n*-butanol (6 mL) se añadieron 330 mg (3,1 mmoles, 1,1 eq) de Na_2CO_3 . La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se repartió entre EtOAc (100 mL) y 20 mL de H_2O . La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 10-20% EtOAc/hexanos) proporcionó 744 mg (72%) de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxicarbonil-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico. TLC (sílice, 20% EtOAc/hexanos): $R_f = 0,5$. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 7,67 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,03-2,95 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

ES 2 281 434 T3

B. Éster metílico de ácido 2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-metanosulfonylamino-benzoico

Una solución de 1,0 g (2,73 mmoles) de éster t-butilico de ácido 4-(2-metoxicarbonil-6-nitro-fenil)-piperazino-1-carboxílico en 18 mL de MeOH se trató con 893 mg (13,7 mmoles, 5 eq) de polvo de cinc y ácido acético glacial (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró después a través de un lecho de celite y se concentró para obtener un aceite espeso. El residuo se recogió en EtOAc (200 mL) y NaHCO₃ sat. (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (2x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La cromatografía en columna (sílice, 10-30% EtOAc/hexanos) proporcionó la amina deseada (844 mg, 92%). La amina (42 mg, 0,13 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) se trató con 9,7 μL (0,13 mmoles, 1,0 eq) de cloruro de metanosulfonyl y 34,9 μL (0,25 mmoles, 2 eq) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadieron EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ sat. (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (10 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El aceite bruto se disolvió en 2 mL de CH₂Cl₂ y se trató con 0,5 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h antes de que se separara toda la materia volátil. El aceite bruto se disolvió en EtOH absoluto (1,0 mL) y se trató con 40 mg (0,1 mmoles) de 5-metanosulfonyl-1-oxiranilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina y 200 μL de trietilamina. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 85°C durante 4 h y después se separó el disolvente. La TLC preparativa (sílice, 7% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 35 mg (49% a lo largo de 3 etapas) del compuesto del título. TLC (sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,30. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₃₀H₃₇F₃N₆O₇S₂, 714,21; m/z encontrada, 715,2 [M+H]⁺. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 8,11 (s, 1H), 7,74-7,59 (m, 5H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,25-3,99 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,80-3,57 (m, 3H), 3,53-3,27 (m, 2H), 3,14-2,78 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,61-2,20 (m, 4H).

Ejemplo 22



1-{3-[4-(1,1-Dioxo-1H-116-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

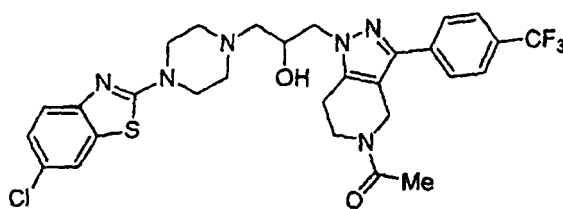
A. 1,1-Dióxido de 3-piperazin-1-il-benzo[d]isotiazol

Se añadió POCl₃ (10,2 mL, 109,2 mmoles) a sacarina (5,0 g, 27,3 mmoles) y se calentó a 120°C durante 20 h. El exceso de reactivo se separó en un evaporador rotatorio y se añadió agua (50 ml) al residuo para formar un producto precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 20 mL), y se secó. Se recogió una porción del material bruto anterior (2,0 g, 9,95 mmoles) y piperazina (4,28 g, 49,75 mmoles) en dioxano (10 mL), y se calentó a 100°C durante 24 h. Se dejó que la reacción se enfriara a la temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (50 g), y se neutralizó mediante la adición de NaOH acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La MPLC (sílice, 5-20% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el derivado de piperazinilo (0,07 g, 4,2%). MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₁₁H₁₃N₃O₂S, 251,07; m/z encontrada, 252,1 [M+H]⁺. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (dd, J = 0,8, 7,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 0,8, 7,4 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 4H), 2,85 (t ancho, J = 5,0 Hz, 4H), 2,07 (s ancho, 1H). RMN C₁³ (100 MHz, CDCl₃): 160,8, 145,3, 133,3, 133,0, 128,5, 125,9, 123,2, 49,8, 46,3.

B. 1-{3-[4-(1,1-Dioxo-1H-116-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una solución agitada de 3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propionaldehído (0,040 g, 0,13 mmoles) y 1,1-dióxido de 3-piperazin-1-il-benzo[d]isotiazol (0,050 g, 0,21 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 mL), se añadió AcOH glacial (12 μL, 0,21 mmoles) y se agitó durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,058 g, 0,27 mmoles) y se agitó en nitrógeno durante la noche. Después se añadió NaHCO₃ saturado (0,5 mL) y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (0,5 mL). La MPLC (sílice, 2-15% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,048 g, 76%). TLC (sílice, 12% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0,50. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₂₈H₃₁F₃N₆O₄S₂, 636,18; m/z encontrada, 637,2 [M+H]⁺. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,94 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,04 (s ancho, 4H), 3,69 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,92 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,13 (c, J = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplo 23

5
10

1-[1-[3-[4-(6-Cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

15

A. 6-Cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol

20

A una solución agitada de 1,07 g (5,24 mmoles) de 2,6-diclorobenzotiazol en DMF seca (25 mL) se añadieron 2,4 g de carbonato de potasio (15,7 mmoles) y 0,5 g de piperazina (5,8 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Cuando la reacción se hubo completado se repartió entre EtOAc (150 mL) y agua (50 mL) y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con agua (2 x 25 mL), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se separó a presión reducida para dar 1,33 g (100%) de producto deseado en forma de un sólido de color blanco. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₁₁H₁₂ClN₃S, 253,04; *m/z* encontrada, 254,0 [M+H]⁺.

25

B. *1-[1-[3-[4-(6-Cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona*

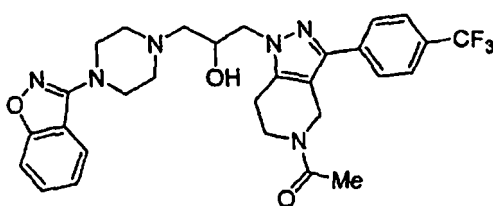
30

A una solución agitada de 144 mg (0,39 mmoles) de 1-[1-oxiranilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona en 4 mL de EtOH se añadieron 100 mg (0,39 mmoles) de 6-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol. La solución se calentó a 60°C durante la noche. El disolvente se separó después mediante evaporación giratoria y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-10% MeOH/EtOAc) para proporcionar 220 mg (90%) de un sólido de color blanco. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₂₉H₃₀ClF₃N₆O₂S: 618,18; *m/z* encontrada, 619,2 [M+H]⁺. HPLC (condiciones de fase reversa 40-90%): t_R = 8,27 min. RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de rotámeros de amida): 7,70 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,59, 2,53 Hz, 1H), 4,80 y 4,68 (A y B de AB cuartete, *J* = 15,92 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 4H), 2,94-2,75 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,13 (s, 1,5H), 2,08 (s, 1,5H).

40

Ejemplo 24

45



50

1-[1-[3-(4-Benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

55

A. Éster *t*-butílico de ácido 4-benzo[d]isoxazol-3-il-piperazino-1-carboxílico

60

A una solución agitada de 100 mg (0,65 mmoles) de 3-cloro-1,2-benzisoxazol en piridina (1 mL) se añadieron 145 mg de éster *t*-butílico de ácido piperazino-1-carboxílico (0,78 mmoles) y 0,18 mL de DBU (0,78 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche y después se repartió entre EtOAc (50 mL) y agua (20 mL) y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con agua (25 mL), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se separó a presión reducida para dar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, 60-100% CH₂Cl₂/hexanos) dio 82 mg (42%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (electropulverización): masa exacta calculada para C₁₆H₂₁N₃O₃, 303,16; *m/z* encontrado, 326,1 [M+Na]⁺. RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): 7,68 (dt, *J* = 8,02, 0,98 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,24 (ddd, *J* = 8,42, 6,46, 1,57 Hz, 1H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,56-3,49 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

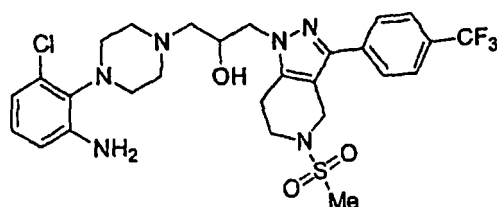
65

ES 2 281 434 T3

B. 1-[1-[3-(4-Benzo[d]isoxazol-3-il-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

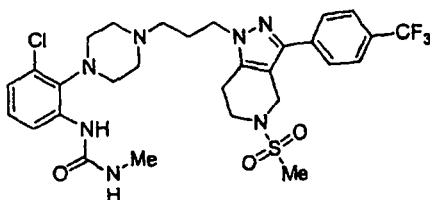
Una solución de 82 mg (0,27 mmoles) de éster t-butilico de ácido 4-benzo[d]isoxazol-3-il-piperazino-1-carboxílico en 2 mL de CH₂Cl₂ se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL) a la temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó después y el producto bruto se disolvió en EtOH y se agitó sobre 100 mg de bicarbonato de sodio durante 1 h, después el sólido se filtró y el producto filtrado se concentró. La piperazina bruta se disolvió después en 4 mL de EtOH y se trató con 100 mg (0,27 mmoles) de 1-[1-oxiranilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona. La solución se calentó a 60°C durante la noche. El disolvente se separó después mediante evaporación rotatoria y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-10% MeOH/EtOAc) para proporcionar 105 mg (68%) de un sólido de color blanco. MS (electropulverización), masa exacta calculada para C₂₉H₃₁F₃N₆O₃, 568,24; *m/z* encontrada, 569,2 [M+H]⁺. RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz, una mezcla de rotámeros de amida): 7,77 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,93 (m ancho, 1H), 4,87 y 4,75 (A y B de AB cuartete, *J* = 15,65 Hz, 1H), 4,65 (s ancho, 1H), 4,27-4,15 (m, 2,3H), 4,09-3,95 (m, 1,7H), 3,91-3,82 (m, 0,7H), 3,81-3,66 (m, 1,3H), 3,62-3,49 (m, 4H), 3,01-2,85 (m, 1,5H), 2,85-2,74 (m, 2,5H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,20 (s, 1,5H), 2,15 (s, 1,5H).

Ejemplo 25



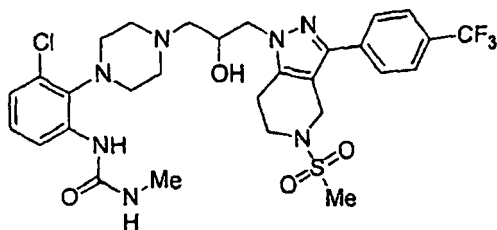
1-[4-(2-Amino-6-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol

Ejemplo 26



1-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea

Ejemplo 27

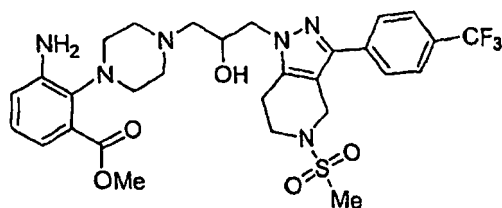


1-[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 28

5



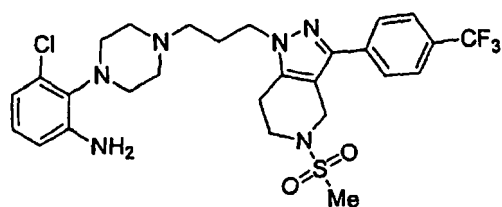
10

Éster metílico de ácido 3-amino-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzoico

15

Ejemplo 29

20



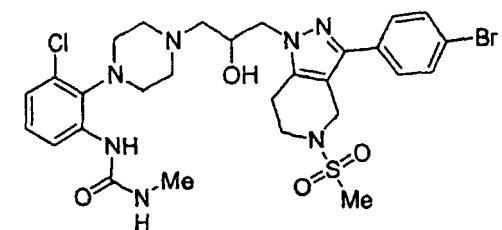
25

3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenilamina

30

Ejemplo 30

35



40

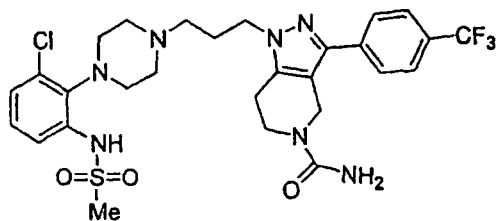
45

1-[2-(4-{3-[3-(4-Bromo-fenil)-5-metanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-3-cloro-fenil]-3-metil-urea

50

Ejemplo 31

55



60

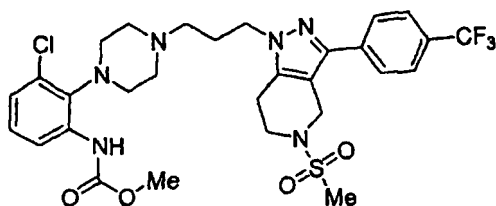
Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonylamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxilico

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 32

5

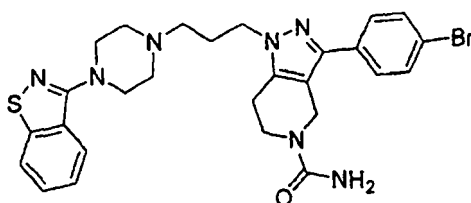


10

15 *Éster metílico de ácido [3-cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-carbámico*

Ejemplo 33

20



25

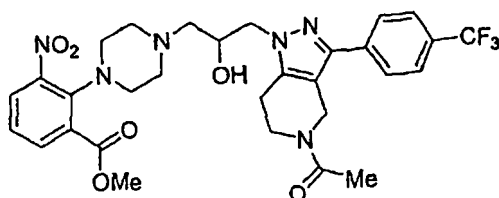
30

Amiduro de ácido 1-[3-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo [4,3-c]piridino-5-carboxílico

35

Ejemplo 34

40

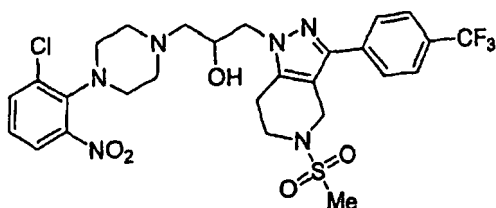


45

50 *Éster metílico de ácido 2-(4-{3-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-3-nitro-benzoico*

Ejemplo 35

55



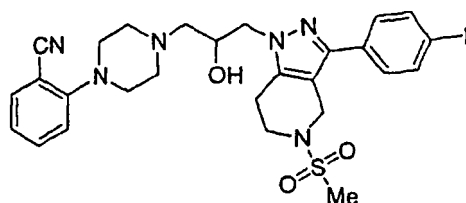
60

65 *1-[4-(2-cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol*

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 36

5



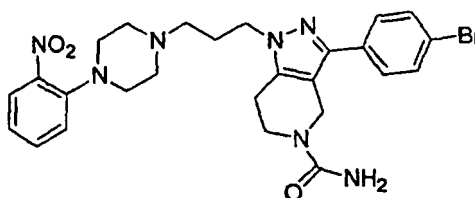
10

2-(4-{2-Hidroxi-3-[3-(4-yodo-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

15

Ejemplo 37

20



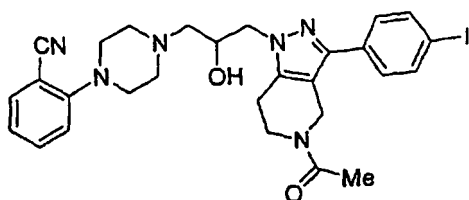
25

Amiduro de ácido 3-(4-bromo-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

30

Ejemplo 38

35



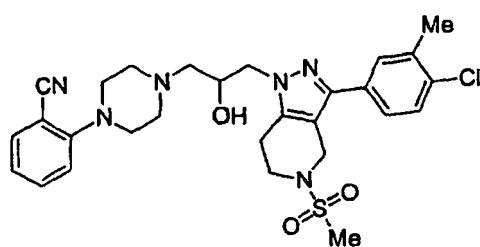
40

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

45

Ejemplo 39

50



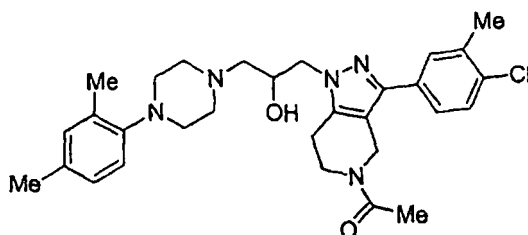
60

2-(4-{3-[3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

65

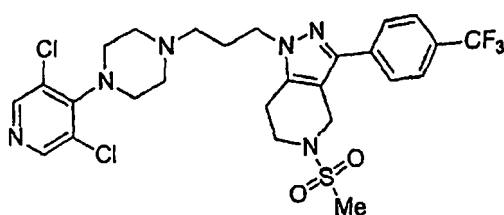
ES 2 281 434 T3

Ejemplo 40



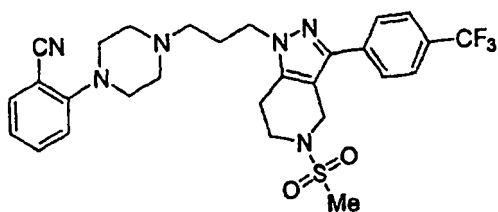
1-(3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il)-etanona

Ejemplo 41



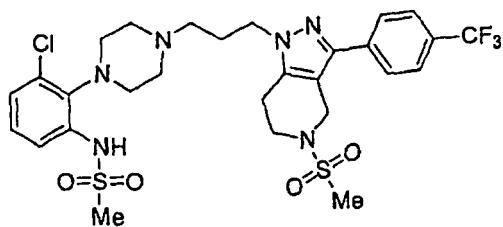
1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahi-dro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Ejemplo 42



2-(4-{3-[5-Metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

Ejemplo 43

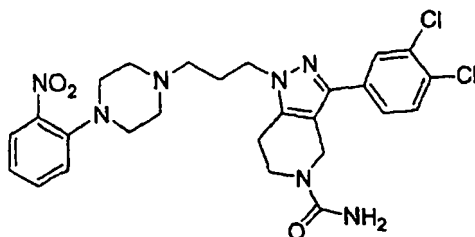


N-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida

Ejemplo 44

5

10



15

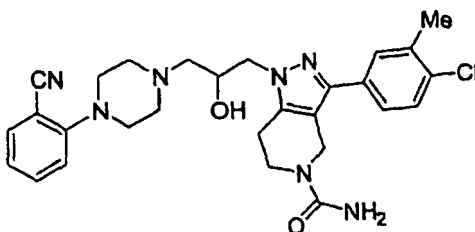
Amiduro de ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

Ejemplo 45

20

25

30



35

Amiduro de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

Ejemplo 46

40 *Análisis de Inhibición de la Catepsina S*

La catepsina S humana recombinante (CatS) se expresó en el sistema de baculovirus y se purificó en una etapa con una columna de tiopropil-sefarosa. Diez litros produjeron ~700 mg de CatS y la secuenciación N-terminal confirmó la identidad. El análisis se realizó en acetato de sodio 100 mM pH 5,0 que contenía DTT 1 mM y NaCl 100 mM. El sustrato para el análisis es (Aedens)EKARVLAEEA(Dabcyl)K-amida La K_m para el sustrato es de aproximadamente 5 μ M pero la presencia de inhibición del sustrato hace dificultoso el análisis cinético. Con sustrato 20 μ M la velocidad del análisis es lineal a lo largo del intervalo de CatS 1-8 ng en 100 μ l de reacción. Utilizando 2 ng/pocillo de CatS, la proporción de producto es lineal y produce una señal ~7-veces al cabo de 20 minutos con una pérdida de sustrato solamente del 20%. Los análisis primarios se realizan sofocando la reacción después de 20 minutos con SDS al 0,1% y midiendo luego la fluorescencia. Para otros análisis, las mediciones se toman cada minuto durante 20 minutos. La velocidad se calcula a partir de la pendiente del incremento y el porcentaje de inhibición se calcula a partir de esta (Véanse las Tablas 1, 2 y 3 siguientes).

55

60

65

ES 2 281 434 T3

TABLA 1

EJEMPLO	CI ₅₀ (μM)
1	0,89
2	1,22
3	0,84
4	0,51
5	0,36
6	0,30
7	6,60
8	0,89
9	1,14
10	0,05
11	0,03
12	0,98
13	0,77
14	0,25
15	0,12
16	0,06
17	0,08
18	0,14
19	0,06
20	0,17
21	0,07
22	2,15
23	1,10
24	0,47

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 281 434 T3

TABLA 2

EJEMPLO	CI ₅₀ (μM)
25	0,04
26	0,04
27	0,04
28	0,07
29	0,07
30	0,08
31	0,10
32	0,10
33	0,10
34	0,11
35	0,12
36	0,12
37	0,12
38	0,12
39	0,13
40	0,13
41	0,13
42	0,13
43	0,13
44	0,13
45	0,13

Ejemplo 101

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

Ejemplo 102

1-[1-(3-{4-[Bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-2-hidroxi-propil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

Ejemplo 103

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 104

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

5

Ejemplo 105

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

10

Ejemplo 106

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

15

Ejemplo 107

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

20

Ejemplo 108

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

25

Ejemplo 109

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

30

Ejemplo 110

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

35

Ejemplo 111

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

40

Ejemplo 112

1-[1-[3-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il]-etanona

45

Ejemplo 113

1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-[4-(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

50

Ejemplo 114

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-etanona

55

Ejemplo 115

1-[1-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il]-etanona

60

Ejemplo 116

3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-1-il]-1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 117

1-[1-[2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-yodofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

5

Ejemplo 118

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

10

Ejemplo 119

1-(3-(4-Fluoro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

15

Ejemplo 120

4-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butan-1-ona

20

Ejemplo 121

1-(1-[2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-p-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

25

Ejemplo 122

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-[3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxipropil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

30

Ejemplo 123

1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

35

Ejemplo 124

1-(3-Bifenil-4-il-1-[2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

40

Ejemplo 125

1-(1-[2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

45

Ejemplo 126

1-[1-[2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-metoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo-[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

50

Ejemplo 127

1-[1-[2-Hidroxi-3-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo-[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

55

Ejemplo 129

1-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ona

60

Ejemplo 130

Éster t-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

65

Ejemplo 131

1-(1-[2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-naftalen-2-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 132

1-(3-(4-t-Butil-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

5

Ejemplo 133

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-butan-1-ona

10

Ejemplo 134

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona

15

Ejemplo 136

(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona

20

Ejemplo 137

Amiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

25

Ejemplo 138

1-[3-(4-Cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

30

Ejemplo 139

1-(3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

35

Ejemplo 140

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

40

Ejemplo 141

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-nitrofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

45

Ejemplo 142

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxipropil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

50

Ejemplo 143

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxipropil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

55

Ejemplo 144

4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxipropil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-carbonitrilo

60

Ejemplo 145

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2,3-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxipropil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

65

Ejemplo 146

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxipropil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 147

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

5

Ejemplo 148

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(3-metil-4-p-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona

10

Ejemplo 149

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(3-metil-4-m-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona

15

Ejemplo 150

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

20

Ejemplo 151

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

25

Ejemplo 152

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

30

Ejemplo 153

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-but-2-enil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

35

Ejemplo 154

4-(5-Acetil-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-benzotrilo

40

Ejemplo 155

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona

45

Ejemplo 156

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona

50

Ejemplo 157

1-(3-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

55

Ejemplo 158

1-(3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

60

Ejemplo 161

1-(3-(4-Bromo-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 162

1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(2-metil-aliloxi)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

5

Ejemplo 163

1-[1-[2-Benciloxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il]-etanona

10

Ejemplo 164

Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido acético

15

Ejemplo 165

Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido morfolino-4-carboxílico

20

Ejemplo 166

Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido benzoico

25

Ejemplo 167

Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido benzoilcarbámico

30

Ejemplo 169

1-(3-(3-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

35

Ejemplo 170

2-(4-[3-[5-Acetil-3-(3-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo

40

Ejemplo 171

Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido butilcarbámico

45

Ejemplo 172

Éster metílico del éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido carbonico

50

Ejemplo 173

1-(3-(4-Cloro-fenil)-[4-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-but-2-enil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

55

Ejemplo 174

2-(4-[4-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-but-2-enil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo

60

Ejemplo 175

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-but-2-enil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 176

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

5

Ejemplo 177

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{5-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pentil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

10

Ejemplo 178

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{6-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-hexil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il)-etanona

15

Ejemplo 179

2-[1-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etoxi]-acetamida

20

Ejemplo 180

Ácido [1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etoxi]-acético

25

Ejemplo 181

[1-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etoxi]-acetónitrilo

30

Ejemplo 182

1-[1-{3-[4-(2-Bromo-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]-etanona

35

Ejemplo 186

Dimetilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridino-5-carboxílico

40

Ejemplo 187

1-[1-[2-Azido-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

45

Ejemplo 188

1-[1-[2-Amino-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

50

Ejemplo 189

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-metilamino-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona

55

Ejemplo 190

Amiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

60

Ejemplo 192

Éster t-butílico de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridino-5-carboxílico

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 193

1-(3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-[2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

5

Ejemplo 194

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

10

Ejemplo 195

1-[1-{3-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

15

Ejemplo 196

1-(3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

20

Ejemplo 197

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

25

Ejemplo 198

1-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

30

Ejemplo 199

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-fenil-etanona

35

Ejemplo 200

1-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

40

Ejemplo 201

1-[1-{3-[4-(2-Amino-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-clorofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

45

Ejemplo 202

N-[2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida

50

Ejemplo 203

N-[2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida

55

Ejemplo 204

1-[2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-isopropil-urea

60

Ejemplo 205

Metilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

65

Ejemplo 206

Hidrazida de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 207

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-fenoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

5

Ejemplo 208

Fenetil-amiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

10

Ejemplo 209

(4-Metoxi-fenil)-amiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

15

Ejemplo 210

Metilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

20

Ejemplo 211

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

25

Ejemplo 212

Etilamiduro de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

30

Ejemplo 213

N-(5-{5-Acetil-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}-2-cloro-fenil)-metanosulfonamida

35

Ejemplo 214

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona

40

Ejemplo 215

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

45

Ejemplo 216

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-amino-4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

50

Ejemplo 217

Isopropilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

55

Ejemplo 218

Fenilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

60

Ejemplo 219

1-[3-(4-Cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

65

Ejemplo 220

1-[3-(4-Yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 221

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-metanosulfonil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzocnitrilo

5

Ejemplo 222

1-[1-[2-Hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-metanosulfonil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

10

Ejemplo 223

1-[3-(4-Yodo-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

15

Ejemplo 224

Amiduro de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

20

Ejemplo 225

Éster metílico de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

25

Ejemplo 226

Metilamiduro de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

30

Ejemplo 227

N-[5-(5-Acetil-1-[3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida

35

Ejemplo 228

1-(5-[5-Acetil-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-cloro-fenil)-3-etil-urea

40

Ejemplo 229

1-[5-(5-Acetil-1-[3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-cloro-fenil]-3-etil-urea

45

Ejemplo 230

N-(5-[5-Acetil-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-cloro-fenil)-acetamida

50

Ejemplo 231

Éster 2-[5-acetil-3-(3-amino-4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-etilico de ácido acético

55

Ejemplo 232

N-[5-(5-Acetil-1-[3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-cloro-fenil]-acetamida

60

Ejemplo 233

N-[2-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-(4-o-tolil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-metanosulfonamida

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 234

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(2-piridin-2-il-etilamino)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona

5

Ejemplo 235

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona

10

Ejemplo 236

Éster metílico de éster 2-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-(4-o-tolil-piperazin-1-ilmetil)-etilico de ácido carbónico

15

Ejemplo 237

Éster 2-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-(4-o-tolil-piperazin-1-ilmetil)-etilico de ácido carbámico

20

Ejemplo 241

1-[5-Etanosulfonil-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

25

Ejemplo 242

Éster metílico de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

30

Ejemplo 243

1-[5-(4-Cloro-bencenosulfonil)-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

35

Ejemplo 244

Metilamiduro de ácido 1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

40

Ejemplo 245

1-[3-(4-Yodo-fenil)-5-(propano-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

45

Ejemplo 246

1-{3-[4-(2-Ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carbonitrilo

50

Ejemplo 247

Tolilamiduro de ácido 4-{3-[5-acetil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazino-1-carboxílico

55

Ejemplo 248

(2-Metoxifenil)amiduro de ácido 4-{3-[5-acetil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazino-1-carboxílico

60

Ejemplo 249

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 250

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

5

Ejemplo 251

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-metil)-benzotrilo

10

Ejemplo 252

1-(3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

15

Ejemplo 253

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

20

Ejemplo 254

3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxamida

25

Ejemplo 255

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

30

Ejemplo 256

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3,4-difluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

35

Ejemplo 257

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

40

Ejemplo 258

2-{4-[3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-propil]-piperazin-1-il}-benzotrilo

45

Ejemplo 259

2-(4-{2-Hidroxi-3-[3-(4-yodo-fenil)-5-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

50

Ejemplo 260

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

55

Ejemplo 261

N-[4-(5-Acetil-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-fenil]-acetamida

60

Ejemplo 262

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzotrilo

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 263

1-(3-(3-Cloro-4-metil-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il)-etanona

5

Ejemplo 264

1-[1-{3-[4-(2-Azido-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

10

Ejemplo 265

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-azido-4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

15

Ejemplo 266

5-Metanosulfonil-1-[3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

20

Ejemplo 267

5-Metanosulfonil-1-[3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

25

Ejemplo 268

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-nitro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

30

Ejemplo 269

*Éster *t*-butílico de ácido 3-(4-bromo-fenil)-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridino-5-carboxílico*

35

Ejemplo 270

3-(4-Bromo-fenil)-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

40

Ejemplo 271

1-(3-(4-Bromo-fenil)-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

45

Ejemplo 272

3-(4-Bromo-fenil)-5-metanosulfonil-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridina

50

Ejemplo 273

*Éster *t*-butílico de ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico*

55

Ejemplo 274

Amiduro de ácido 3-(4-bromo-fenil)-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-sulfónico

60

Ejemplo 275

1-(3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona

65

Ejemplo 276

3-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-1-[3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridina

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 277

3-(4-Bromo-fenil)-1-{3-[4-(1,1-dioxo-1H-16-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

5

Ejemplo 278

1-[1-[3-(4-Benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo-[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

10

Ejemplo 279

1-[3-(4-Benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromo-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

15

Ejemplo 280

Éster t-butílico de ácido 1-[3-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

20

Ejemplo 281

1-[3-(4-Benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

25

Ejemplo 282

1-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea

30

Ejemplo 283

[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-urea

35

Ejemplo 284

Éster metílico de ácido [3-cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-carbámico

40

Ejemplo 285

1-[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea

45

Ejemplo 286

N-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida

50

Ejemplo 287

1-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol

55

Ejemplo 288

1-[1-[3-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

60

Ejemplo 289

2-(4-{2-Hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-isofталонitrilo

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 290

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-isofталонitrilo

5

Ejemplo 291

1-[4-(2-Cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol

10

Ejemplo 292

1-[4-(2-Amino-6-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol

15

Ejemplo 293

Éster metílico de ácido 3-cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzoico

20

Ejemplo 294

3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-N-metil-benzamida

25

Ejemplo 295

[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona

30

Ejemplo 296

1-[4-(2-Cloro-6-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol

35

Ejemplo 297

3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida

40

Ejemplo 299

Éster metílico de ácido 2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-nitro-benzoico

45

Ejemplo 300

Éster metílico de ácido 2-(4-{3-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-3-nitro-benzoico

50

Ejemplo 301

Éster metílico de ácido 3-acetilamino-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzoico

55

Ejemplo 302

Éster metílico de ácido 2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-metanosulfonilamino-benzoico

60

Ejemplo 303

2-(4-{2-Hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-nitro-benzamida

65

ES 2 281 434 T3

Ejemplo 304

Éster metílico de ácido 2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-(3-metil-ureido)-benzoico

5

Ejemplo 305

1-[4-(2,6-Dinitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol

10

Ejemplo 306

1-[1-{3-[4-(2,6-Dinitro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

15

Ejemplo 307

1-[1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

20

Ejemplo 308

1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

25

Ejemplo 309

1-[1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

30

Ejemplo 310

1-[1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometilfenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

35

Ejemplo 311

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azido-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo

40

Ejemplo 312

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

45

Ejemplo 313

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona

50

Ejemplo 314

1-{3-[4-(1,1-Dioxo-1H-1 λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

55

Ejemplo 315

Amiduro de ácido 1-[3-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico

60

65

ES 2 281 434 T3

TABLA 3

EJEMPLO	CI ₅₀ (μM)
103	2, 1
109	1, 2
114	1, 1
120	12
121	4, 3
123	1, 9
126	7, 4
131	2, 2
135	1, 4
137	0, 98
139	0, 71
140	0, 53
141	1, 4
143	0, 35
148	0, 63
149	0, 8, 6

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 281 434 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

EJEMPLO	CI ₅₀ (μM)
150	1,8
156	2,9
159	6,2
164	1,9
167	4,9
170	4,5
174	1,4
176	1,6
181	1,7
185	8,4
190	0,26
192	0,79
193	0,33
195	3,3
196	1,9
199	1,6
205	0,95
208	1,5
211	0,16
214	1,9
216	1,3
219	10
221	0,82
223	0,23
224	0,14
228	2,7
230	0,81
237	1,5
238	3,6

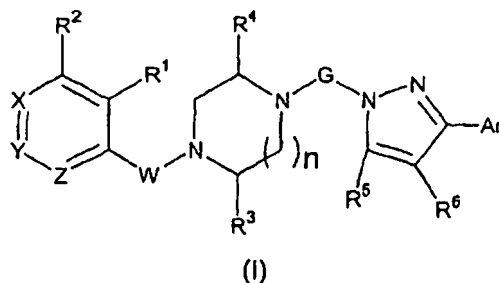
ES 2 281 434 T3

EJEMPLO	CI ₅₀ (μM)
245	0,44
247	4,9
249	0,47
251	4,6
255	0,40
258	0,39
260	0,24
262	0,29
266	0,19
267	0,22
270	1,8
272	0,15
277	2,8
278	0,19
281	2,5
283	0,08
285	0,04
287	0,20
289	0,15
293	0,14
296	0,48
302	0,07
306	0,34
310	0,40
311	2,1
312	0,77

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (I):



donde:

R^1 es hidrógeno, azido, halógeno, alcoxi C_1-C_5 , hidroxilo, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_5 , ciano, nitro, R^7R^8N , acilo C_2-C_8 , $R^9OC=O$, $R^{10}R^{11}NC=O$, o $R^{10}R^{11}NSO_2$; o R^1 se toma junto con W como se describe más abajo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , ciano, o $R^{48}R^{49}N$;

alternativamente, R^1 y R^2 se pueden tomar juntos para formar anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser insaturado o aromático;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_5 ;

R^5 y R^6 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico de seis miembros, cuyo anillo puede ser insaturado o aromático, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, amino, nitro, R^{40} , $R^{40}O-$, $R^{40}S-$, $R^{41}O$ (alquilenilo C_1-C_5)-, $R^{40}O$ (C=O)-, R^{40} (C=O)-, R^{40} (C=S)-, R^{40} (C=O)O-, $R^{40}O$ (C=O)(C=O)-, $R^{40}SO_2$, NHR^{62} (C=NH)-, $NHR^{62}SO_2-$, y NHR^{62} (C=O)-;

R^{40} es H, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-5 , fenilo, bencilo, fenetilo, heterociclilo C_1-C_5 , (heterociclil C_1-C_5)alquilenilo C_1-C_5 , amino, o mono- o di(C_1-C_5 alquil)amino, o $R^{58}OR^{59}$ -, donde R^{58} es H, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_5 , fenilo, bencilo, fenetilo, heterociclilo C_1-C_5 , o (heterociclil C_1-C_5)alquilenilo C_1-C_6 y R^{59} es alquilenilo C_1-C_5 , fenileno, o heterociclilo C_1-C_5 divalente; y

R^{62} puede ser H además de los valores para R^{40} ;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_3-C_5 , fenilo, naftilo, heterociclilo C_1-C_5 , acilo C_2-C_8 , aroilo, $R^{27}OC=O$, $R^{28}R^{29}NC=O$, $R^{27}SO$, $R^{27}SO_2$, o $R^{28}R^{29}NSO_2$;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_3-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ; alternativamente, R^7 y R^8 se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

R^9 es alquilo C_1-C_5 , fenilo, naftilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;

R^{21} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_3-C_5 , fenilo, naftilo, heterociclilo C_1-C_5 , acilo C_2-C_8 , aroilo, $R^{30}OC=O$, $R^{31}R^{32}NC=O$, $R^{30}SO$, $R^{30}SO_2$, o $R^{31}R^{32}NSO_2$;

R^{22} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_3-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ; alternativamente, R^{21} y R^{22} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

cada uno de R^{23} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{33} , R^{44} , R^{45} , y R^{50} es alquilo C_1-C_5 , fenilo, naftilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;

R^{24} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_3-C_5 , fenilo, naftilo, heterociclilo C_1-C_5 , acilo C_2-C_8 , aroilo, $R^{33}OC=O$, $R^{34}R^{35}NC=O$, $R^{33}SO$, $R^{33}SO_2$, o $R^{34}R^{35}NSO_2$;

R^{25} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_3-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ; alternativamente, R^{24} y R^{25} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

ES 2 281 434 T3

cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;

alternativamente, R^{10} y R^{11} o se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

cada uno de R^{28} , R^{29} , R^{31} , R^{32} , R^{34} , R^{35} , R^{46} , R^{47} , R^{51} y R^{52} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;

alternativamente, R^{28} y R^{29} , R^{31} y R^{32} , R^{34} y R^{35} , R^{46} y R^{47} , o R^{51} y R^{52} , independientemente, se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

n es 1 o 2;

G representa alqueno C_3-C_6 o alcanodiilo C_3-C_6 , opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , oxo, hidroximino, CO_2R^{60} , $R^{60}R^{61}NCO_2$, (L)-alqueno C_1-C_4 , (L)-alcoxi C_1-C_5 , N_3 , o [(L)-alqueno C_1-C_5]amino;

cada uno de R^{60} y R^{61} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, bencilo, fenetilo, o heterociclilo C_1-C_5 ; alternativamente R^{60} y R^{61} , se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

L es amino, mono- o di-alquil(C_1-C_5)amino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo homopiperidinilo, o piperazinilo, donde los nitrógenos anulares disponibles pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_5 , bencilo, acilo C_2-C_5 , alquil(C_1-C_5)sulfonilo o alquilo(C_1-C_5)carbonilo;

X es nitrógeno o $R^{12}C$;

Y es nitrógeno o $R^{13}C$;

Z es nitrógeno o $R^{14}C$;

R^{12} es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , ciano, nitro, $R^{21}R^{22}N$, acilo C_2-C_8 , haloalquilo C_1-C_5 , heterociclilo C_1-C_5 , (heterociclilo C_1-C_5)alqueno C_1-C_5 , $R^{23}OC=O$, $R^{23}O(C=O)NH-$, $R^{23}SO$, $R^{23}NHCO-$, $R^{23}NH(C=O)NH-$, R^{23} (alqueno C_1-C_4) $NHCO-$, $R^{23}SO_2$, o $R^{23}SO_2NH-$;

R^{13} es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , ciano, nitro, $R^{42}R^{43}N$, acilo C_2-C_8 , haloalquilo C_1-C_5 , heterociclilo C_1-C_5 , (heterociclilo C_1-C_5)alqueno C_1-C_5 , $R^{44}OC=O$, $R^{44}O(C=O)NH-$, $R^{44}SO$, $R^{44}NHCO-$, $R^{44}NH(C=O)NH-$, R^{44} (alqueno C_1-C_4) $NHCO-$, $R^{44}SO_2$, o $R^{44}SO_2NH-$;

R^{14} es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , ciano, nitro, $R^{24}R^{25}N$, acilo C_2-C_8 , haloalquilo C_1-C_5 , heterociclilo C_1-C_5 , (heterociclilo C_1-C_5)alqueno C_1-C_5 , $R^{26}OC=O$, $R^{26}O(C=O)NH-$, $R^{26}SO$, $R^{26}NHCO-$, $R^{26}NH(C=O)NH-$, R^{26} (alqueno C_1-C_4) $NHCO-$, $R^{26}SO_2$, o $R^{26}SO_2NH-$;

alternativamente, R^{12} y R^{13} o R^{12} y R^2 o R^{13} y R^{14} se pueden tomar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser insaturado o aromático;

Ar representa un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , ciano, azido, nitro, $R^{15}R^{16}N$, $R^{17}SO_2$, $R^{17}S$, $R^{17}SO$, $R^{17}OC=O$, $R^{15}R^{16}NC=O$, C_1-C_5 haloalquilo, C_1-C_5 haloalcoxi, haloalquil(C_1-C_5)tio, y alquil(C_1-C_5)-tio;

R^{15} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, bencilo, heterociclilo C_1-C_5 , acilo C_2-C_8 , aroilo, $R^{53}OC=O$, $R^{54}R^{55}NC=O$, $R^{53}S$, $R^{53}SO$, $R^{53}SO_2$, o $R^{54}R^{55}NSO_2$;

R^{16} es hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_3-C_5 , fenilo, bencilo, o heterociclilo C_1-C_5 ; alternativamente, R^{15} y R^{16} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

cada uno de R^{17} y R^{53} es alquilo C_1-C_5 , fenilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;

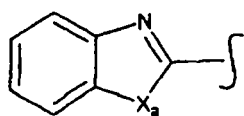
cada uno de R^{54} y R^{55} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , fenilo, bencilo, o heterociclilo C_1-C_5 ;

alternativamente, R^{54} y R^{55} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

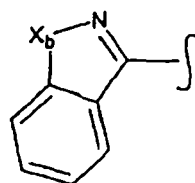
ES 2 281 434 T3

W representa SO_2 , $\text{C}=\text{O}$, CHR^{20} , o un enlace covalente; o W y R^1 , tomados junto con el anillo de 6 miembros al cual están anclados ambos, forman una de las dos fórmulas siguientes:

5



(I)(a)



(I)(b)

10

15 donde X_a es O, S, o N; y X_b es O, S o SO_2 ;

R^{20} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, fenilo, bencilo, naftilo, o heterociclilo $\text{C}_1\text{-C}_5$;

20 R^{42} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, fenilo, naftilo, heterociclilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, acilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, aroilo, $\text{R}^{45}\text{OC}=\text{O}$, $\text{R}^{46}\text{R}^{47}\text{NC}=\text{O}$, R^{43}SO , R^{45}SO_2 , o $\text{R}^{46}\text{R}^{47}\text{NSO}_2$;

R^{43} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, fenilo, o heterociclilo $\text{C}_1\text{-C}_5$; alternativamente, R^{42} y R^{43} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

25 R^{44} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_5$, fenilo, naftilo, o heterociclilo $\text{C}_1\text{-C}_5$;

R^{48} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, fenilo, naftilo, heterociclilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, acilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, aroilo, $\text{R}^{50}\text{OC}=\text{O}$, $\text{R}^{51}\text{R}^{52}\text{NC}=\text{O}$, R^{50}SO , R^{50}SO_2 , o $\text{R}^{51}\text{R}^{52}\text{NSO}_2$;

30 R^{49} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, fenilo, o heterociclilo $\text{C}_1\text{-C}_5$; alternativamente, R^{48} y R^{49} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático; y

35 donde cada uno de los grupos hidrocarbilo o heterocarbilo anteriores, a menos que se indique de otro modo, y además de cualquiera de los constituyentes especificados, está opcionalmente e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, halometilo, hidroximetilo, halo, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, $-\text{COOH}$, acilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, [di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)amino]alquileno $\text{C}_2\text{-C}_5$, [di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$)amino] alquil($\text{C}_2\text{-C}_5$)- NH-CO- , y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$; o una sal, éster, o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno, halógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, ciano, nitro, $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$, acilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, o $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NSO}_2$.

45 3. Un compuesto de la reivindicación 2, donde R^1 es halógeno, ciano, nitro, $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$, o $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NSO}_2$.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es hidrógeno.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

50 6. Un compuesto de la reivindicación 5, donde uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, donde cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

55 8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^5 y R^6 tomados juntos forman piridinilo, pirimidinilo, o piperazinilo, opcionalmente sustituido en N con $\text{R}^{40}\text{O}(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{O})-$, R^{40}SO_2 , $\text{R}^{40}\text{NHCO}_2$, $\text{R}^{40}(\text{C}=\text{O})-$ o $\text{R}^{40}\text{N}(\text{C}=\text{O})-$.

60 9. Un compuesto de la reivindicación 1, donde cada uno de R^7 , R^8 , R^{21} , R^{22} , R^{24} , R^{25} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$; o, independientemente, cada uno de R^7 y R^8 , R^{21} y R^{22} , y R^{24} y R^{25} se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático.

10. Un compuesto de la reivindicación 9, donde al menos uno de R^7 y R^8 , R^{21} y R^{22} , y R^{24} y R^{25} , tomados juntos, es morfolinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo.

65 11. Un compuesto de la reivindicación 1, donde cada uno de R^9 , R^{23} , R^{26} , y R^{27} es independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$.

ES 2 281 434 T3

12. Un compuesto de la reivindicación 1, donde G es alcanodiilo C3-C4, opcionalmente sustituido con hidroxilo, (L)-alquiloxi C₁-C₅-, o [(L)-alquilenilo C₁-C₅]amino-.

13. Un compuesto de la reivindicación 12, donde G es alcanodiilo C₃, opcionalmente sustituido con hidroxilo, (L)-alquiloxi C₁-C₅-, o [(L)-alquilenilo C₁-C₅]amino-.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X es nitrógeno.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Y es CR¹³.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Z es CR¹⁴.

17. Un compuesto de la reivindicación 16, donde X es CH.

18. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R¹² es hidrógeno, R²²O(C=O)NH-, R²²NH(C=O)NH-, R²²SO₂NH, R²³SO, o R²³SO₂, y R¹³ es hidrógeno, R⁴³O(C=O)NH-, R⁴³NH(C=O)NH-, R⁴³SO₂NH, R⁴⁴SO, o R⁴⁴SO₂.

19. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, R²⁵O(C=O)NH-, R²⁵NH(C=O)NH-, R²⁵SO₂NH o R²⁴R²⁵N.

20. Un compuesto de la reivindicación 19, donde R¹⁴ es halógeno, R²⁵O(C=O)NH-, R²⁵NH(C=O)NH-, R²⁵SO₂NH o R²⁴R²⁵N.

21. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Ar representa un anillo monocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, R¹⁵R¹⁶N, CF₃ y OCF₃.

22. Un compuesto de la reivindicación 21, donde Ar es un anillo de seis miembros sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre halo, CF₃, OCF₃, estando dicho sustituyente o sustituyentes en la posición 4 o en las posiciones 3 y 4, respectivamente.

23. Un compuesto de la reivindicación 1, donde W es SO₂, C=O, o CHR²⁰.

24. Un compuesto de la reivindicación 1, donde W es un enlace covalente.

25. Un compuesto de la reivindicación 1, donde W y R¹ tomados juntos son la fórmula (I)(a).

26. Un compuesto de la reivindicación 1, donde W y R¹ tomados juntos son la fórmula (I)(b).

27. Un compuesto de la reivindicación 1, donde uno de R³ y R⁴ es hidrógeno; Ar representa un anillo monocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, R¹⁵R¹⁶N, CF₃ y OCF₃; R¹² es hidrógeno, R²³SO o R²³SO₂; R¹³ es hidrógeno, R⁴⁴SO o R⁴⁴SO₂; R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, o R²⁴R²⁵N; y G es alcanodiilo C3-C4, opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₃, (L)-alquiloxi C₁-C₅, o [(L)-alquilenilo C₁-C₅]amino-.

28. Un compuesto de la reivindicación 1, donde cada uno de R³ y R⁴ es hidrógeno; Ar representa un anillo de seis miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, R¹⁵R¹⁶N, CF₃ y OCF₃; R¹² es hidrógeno, R²³SO o R²³SO₂; R¹³ es hidrógeno, R⁴⁴SO, o R⁴⁴SO₂; R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, ciano, nitro, o R²⁴R²⁵N; y G es alcanodiilo C₃, opcionalmente sustituido con hidroxilo, (L)-alquiloxi C₁-C₅-, o (L)-alquilamino C₁-C₅.

29. Un compuesto de la reivindicación 28 donde Ar es fenilo.

30. Un compuesto de la reivindicación 29, donde W y R¹ tomados juntos son la fórmula (I)(b).

31. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

1-[4-(2-Amino-6-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol;

1-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea;

1-[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea;

ES 2 281 434 T3

Éster metílico de ácido 3-amino-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzoico;

5 3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenilamina;

1-[2-(4-{3-[3-(4-Bromo-fenil)-5-metanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-3-cloro-fenil]-3-metil-urea;

10 y Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonyl-amino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico.

32. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

15 Éster metílico de ácido [3-cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-carbámico;

20 Amiduro de ácido 1-[3-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

Éster metílico de ácido 2-(4-{3-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-3-nitro-benzoico;

25 1-[4-(2-Cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol;

2-(4-{2-Hidroxi-3-[3-(4-yodo-fenil)-5-metanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzocitrilo;

30 Amiduro de ácido 3-(4-bromo-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

35 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzocitrilo;

2-(4-{3-[3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-5-metanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzocitrilo;

40 1-(3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

45 2-(4-{3-[5-Metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzocitrilo;

50 N-[3-Cloro-2-(4-(3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil)-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida;

Amiduro de ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

55 y 3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico.

33. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

60 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;

65 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-metoxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;

ES 2 281 434 T3

1-[1-(2-Hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil)-3-(4-yodofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

5 1-[1-[2-Hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

10 1-[1-[2-(2-Piperazin-1-il-etilamino)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

15 Éster t-bútflico de ácido 1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

20 Éster 1-[5-carbamoil-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-etilico de ácido carbámico;

1-{3-(3-Amino-4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;

25 (R)-1-(3-(4-Bromo-fenil)-1-{3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

30 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-fluoro-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

Éster metílico de ácido (3-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-oxo-acético;

35 5-Metanosulfonil-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

1-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea;

40 Amiduro de ácido 1-{3-[4-(2-cloro-6-metanosulfonilamino-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-sulfónico;

45 N-[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida;

1-[4-(2,6-Dinitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol;

50 Éster metílico de ácido 2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-metanosulfonilamino-benzoico;

55 1-{3-[4-(1,1-Dioxo-1H-116-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

1-[1-{3-[4-(6-Cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; y

60 1-[1-[3-(4-Benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona.

34. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

65 N-[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida;

ES 2 281 434 T3

Amiduro de ácido 1-[3-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico; y

5 1-[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea.

35. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

10 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-[1-(3-{4-[Bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-2-hidroxi-propil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

15 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

20 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

25 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

30 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

35 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

40 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-[1-[3-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propil]-3-(4-clorofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

45 1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-{4-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-2-hidroxi-propil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

50 1-[1-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

55 3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona;

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

60 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-Fluoro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

65 4-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butan-1-ona;

ES 2 281 434 T3

1-(1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-p-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;

1-(3-Bifenil-4-il-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

1-[1-[2-Hidroxi-3-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-metoxifenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

1-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ona;

Éster t-butilico de ácido 3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

1-(1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-naftalen-2-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-t-Butil-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-butan-1-ona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2,2-dimetil-propan-1-ona;

(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona;

Amiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

1-[3-(4-Cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol;

1-(3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-nitro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona; y

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo.

36. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-carbonitrilo;

ES 2 281 434 T3

- 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2,3-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 5 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 10 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(3-metil-4-p-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;
- 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(3-metil-4-m-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;
- 15 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 20 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 25 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-but-2-enil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 4-(5-Acetil-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-benzonnitrilo;
- 30 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;
- 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;
- 35 1-(3-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 40 1-(3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 1-(3-(4-Bromo-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 45 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(2-metil-aliloxi)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;
- 1-[1-[2-Benciloxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 50 1-[1-[2-Benciloxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido acético;
- 55 Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido morfolino-4-carboxílico;
- Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido benzoico;
- 60 Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido benzoil-carbámico;
- 65 1-(3-(3-Cloro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

ES 2 281 434 T3

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

5 Éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido t-butil-carbámico;

Éster metílico de éster 1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etilico de ácido carbónico;

10 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{4-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-but-2-enil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

15 2-(4-{4-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-but-2-enil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-but-2-enil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

20 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{5-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pentil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

25 1-(3-(4-Cloro-fenil)-1-{6-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-hexil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

30 2-[1-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etoxi]-acetamida;

Ácido [1-[5-acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etoxi]-acético;

35 [1-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilmetil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etoxi]-acetonitrilo;

1-[1-{3-[4-(2-Bromo-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

40 Dimetilamidu de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico.

37. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

45 1-[1-[2-Azido-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

50 1-[1-[2-Amino-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-metilamino-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;

55 Amidu de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridino-5-carboxílico;

60 Éster t-butílico de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

1-(3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-[2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

65 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

ES 2 281 434 T3

- 1-[1-{3-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 1-(3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;
- 1-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;
- 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-2-fenil-etanona;
- 1-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;
- 1-[1-{3-[4-(2-Amino-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-clorofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- N-[2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida;
- N-[2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
- 1-[2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-isopropil-urea;
- Metilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;
- Hidrazida de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;
- 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-fenoxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;
- Fenetilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;
- (4-Metoxi-fenil)amiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;
- Metilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carbotioico;
- 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;
- Etilamiduro de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;
- N-(5-{5-Acetil-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}-2-cloro-fenil)-metanosulfonamida;
- 1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;
- 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;
- 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-amino-4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;
- Isopropilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

ES 2 281 434 T3

Fenilamiduro de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

1-[3-(4-Cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;

1-[3-(4-Iodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-metanosulfonil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzocitrilo;

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-metanosulfonil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

1-[3-(4-Iodo-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;

Amiduro de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

Éster metílico de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

Metilamiduro de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

N-[5-(5-Acetil-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida;

1-(5-{5-Acetil-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}-2-cloro-fenil)-3-etil-urea; y

1-[5-(5-Acetil-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-cloro-fenil]-3-etil-urea;

38. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

N-(5-{5-Acetil-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}-2-cloro-fenil)-acetamida;

Éster 2-[5-acetil-3-(3-amino-4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-etilico de ácido acético;

N-[5-(5-Acetil-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-cloro-fenil]-acetamida;

N-[2-[5-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-(4-o-tolil-piperazin-1-ilmetil)-etil]-metanosulfonamida;

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(2-piridin-2-il-etilamino)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;

1-{3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il}-etanona;

Éster metílico de éster 2-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-(4-o-tolil-piperazin-1-ilmetil)-etilico de ácido carbámico;

Éster 2-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-(4-o-tolil-piperazin-1-ilmetil)-etilico de ácido carbámico;

1-[5-Etanosulfonil-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;

Éster metílico de ácido 1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

ES 2 281 434 T3

1-[5-(4-Cloro-bencenosulfonil)-3-(4-yodo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;

5 Metilamidu de ácido 1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

1-[3-(4-Yodo-fenil)-5-(propano-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propan-2-ol;

10 1-{3-[4-(2-Ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-yodo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carbonitrilo;

15 Tolilamidu de ácido 4-{3-[5-acetil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazino-1-carboxílico;

(2-Metoxifenil)-amidu de ácido 4-{3-[5-acetil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazino-1-carboxílico;

20 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

25 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-metil)-benzonitrilo;

30 1-(3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

35 3-(4-Cloro-fenil)-1-[2-hidroxi-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxamida;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

40 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3,4-difluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

45 2-{4-[3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-propil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo;

50 2-(4-{2-Hidroxi-3-[3-(4-yodo-fenil)-5-trifluorometanosulfonil]-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

55 N-[4-(5-Acetil-1-{3-[4-(2-ciano-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-fenil]-acetamida;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

60 1-(3-(3-Cloro-4-metil-fenil)-1-{2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

65 1-[1-{3-[4-(2-Azido-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-bromofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(3-azido-4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo;

ES 2 281 434 T3

5-Metanosulfonil-1-[3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil]-3-(4-trifluorometilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridina;

5-Metanosulfonil-1-{3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-nitro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

Éster t-bufílico de ácido 3-(4-bromo-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

3-(4-Bromo-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

1-(3-(4-Bromo-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona; y

3-(4-Bromo-fenil)-5-metanosulfonil-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridina.

39. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

Éster t-bufílico de ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

Amiduro de ácido 3-(4-bromo-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridino-5-sulfónico;

1-(3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

3-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metanosulfonil-1-{3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

3-(4-Bromo-fenil)-1-{3-[4-(1,1-dioxo-1H-16-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

1-[1-[3-(4-Benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

1-[3-(4-Benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-bromo-fenil)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

Éster t-bufílico de ácido 1-[3-(4-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico;

1-[3-(4-Benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-bromo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

1-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea;

[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-urea;

Éster metílico de ácido [3-cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-carbámico;

1-[3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-3-metil-urea;

N-[3-Cloro-2-(4-{3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-metanosulfonamida;

1-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol;

ES 2 281 434 T3

- 1-[1-{3-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 2-(4-{2-Hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-isofaltonitrilo;
- 2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-isofaltonitrilo;
- 1-[4-(2-Cloro-6-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol;
- 1-[4-(2-Amino-6-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol;
- Éster metílico de ácido 3-cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzoico;
- 3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-N-metil-benzamida;
- [3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 1-[4-(2-Cloro-6-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol;
- 3-Cloro-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida;
- Éster metílico de ácido 2-(4-{2-Hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-nitro-benzoico;
- Éster metílico de ácido 2-(4-{3-[5-acetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-hidroxi-propil}-piperazin-1-il)-3-nitro-benzoico;
- Éster metílico de ácido 3-acetilamino-2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-benzoico;
- Éster metílico de ácido 2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-metanosulfonilamino-benzoico;
- 2-(4-{2-Hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-nitrobenzamida;
- Éster metílico de ácido 2-(4-{2-hidroxi-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propil}-piperazin-1-il)-3-(3-metil-ureido)-benzoico;
- 1-[4-(2,6-Dinitro-fenil)-piperazin-1-il]-3-[5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-propan-2-ol;
- 1-[1-{3-[4-(2,6-Dinitro-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 1-[1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 1-[3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-propil]-5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 1-[1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-propil}-3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 1-[1-{3-[4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

ES 2 281 434 T3

2-(4-{3-[5-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azido-propil}-piperazin-1-il)-benzocitrilo;

5 1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

1-[1-{2-Hidroxi-3-[4-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

10 1-{3-[4-(1,1-Dioxo-1H-1⁶-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil}-5-metanosulfonil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina; y

Amiduro de ácido 1-[3-(4-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]-propil]-3-(4-bromo-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridino-5-carboxílico.

15

40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 28, 29, 31, 32, 33 o 34 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20

41. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, 28, 29 o 34 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmunitaria, o inhibir el progreso de una enfermedad autoinmunitaria, en un sujeto.

42. El uso de la reivindicación 41, donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona entre lupus, artritis reumatoide, y asma.

25

43. El uso de la reivindicación 41, donde la enfermedad autoinmunitaria es el asma.

44. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, 28, 29 o 34 en la fabricación de un medicamento para tratar o inhibir el progreso del rechazo del trasplante de tejidos en un sujeto.

30

45. El uso de la reivindicación 44, donde dicho medicamento es para la administración a dicho sujeto después de que se haya sometido a un procedimiento de trasplante de tejidos.

46. El uso de la reivindicación 44, donde dicho medicamento es para la administración a dicho sujeto antes o durante el procedimiento de trasplante de tejidos.

35

40

45

50

55

60

65