

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 585**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2013** **PCT/JP2013/006475**
87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014** **WO14068988**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2013** **E 13851886 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017** **EP 2914597**

54 Título: **Derivados de pirazolopiridina como bloqueadores de TTX-S**

30 Prioridad:

31.10.2012 US 201261720974 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.04.2018

73 Titular/es:

RAQUALIA PHARMA INC (100.0%)
1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku,
Nagoya-shi, Aichi 4500003, JP

72 Inventor/es:

KAWAMURA, KIYOSHI;
YAMAGISHI, TATSUYA;
ARANO, YOSHIMASA y
MORITA, MIKIO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 661 585 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolopiridina como bloqueadores de TTX-S

5 {Campo Técnico}

La presente invención se refiere a los derivados de pirazolopiridina que son bloqueadores de los canales de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del dolor.

10 {Antecedentes de la técnica}

Los derivados de pirazolopiridina de la presente invención son bloqueadores de los canales de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del dolor. Más particularmente, los derivados de pirazolopiridina de la invención son bloqueantes selectivos sensibles a la tetrodotoxina (TTX-S). En la descripción
15 siguiente, la invención se ilustra por referencia a la inhibición del canal $Na_{V1.3}$ o $Na_{V1.7}$ como canales TTX-S. Muestran una afinidad por los canales $Na_{V1.3}$ o $Na_{V1.7}$ que es significativamente mayor que su afinidad por el canal $Na_{V1.5}$ que los canales de sodio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R). Los derivados de pirazolopiridina de la invención muestran una buena selectividad por el canal $Na_{V1.3}$ o $Na_{V1.7}$ en comparación con el canal $Na_{V1.5}$.

20 El canal $Na_{V1.3}$ de rata y el canal $Na_{V1.3}$ humano se han clonado en 1988, 1998 y 2000, respectivamente (NPL 1, NPL 2 y NPL 3). El canal $Na_{V1.3}$ se conocía anteriormente como el canal de sodio cerebral de tipo III. El $Na_{V1.3}$ está presente a niveles relativamente altos en el sistema nervioso de embriones de rata, pero es apenas detectable en ratas adultas. El $Na_{V1.3}$ está regulado positivamente después de una axotomía en la ligadura del nervio espinal (SNL), lesión por constricción crónica (CCI), y modelos de neuropatía diabética (NPL 4, NPL 5, NPL 6 y NPL 7). La
25 regulación positiva del canal $Na_{V1.3}$ contribuye a reprimir rápidamente la corriente de sodio en las pequeñas neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) (NPL3). Estas observaciones sugieren que $Na_{V1.3}$ puede hacer una contribución clave en la hiperexcitabilidad neuronal.

A fin de validar la contribución del canal de sodio $Na_{V1.3}$ en los estados de dolor, se usaron oligonucleótidos antisentido específicos (ASO) en modelos animales de dolor. El tratamiento con ASO del canal de sodio $Na_{V1.3}$ atenuó significativamente los comportamientos relacionados con el dolor después de la operación de CCI (NPL 8). Estos hallazgos sugieren que los antagonistas del canal de sodio $Na_{V1.3}$ son útiles para tratar las afecciones de dolor neuropático.

35 El canal $Na_{V1.7}$ parece ser la mejor diana "validada" para el dolor. Los hallazgos más prometedores respecto de $Na_{V1.7}$ provienen de estudios de genética humana. Cox et al. (NPL 9) descubrieron mutaciones de SCN9A que provocan la pérdida de función de $Na_{V1.7}$ en tres familias de Pakistán. Sus observaciones vinculan la pérdida de función de $Na_{V1.7}$ con una incapacidad congénita para experimentar dolor, lo que se añade a las pruebas de que el canal $Na_{V1.7}$ tiene una participación crucial en la nocicepción en seres humanos.

40 Por el contrario, también se han descrito mutaciones de ganancia de función que provocan un dolor aumentado, por ejemplo, eritemalgia primaria en un caso y trastorno de dolor extremo paroxístico en otro. Estas mutaciones de ganancia de función en pacientes provocaron diferentes tipos de cambios de activación en las corrientes de sodio en $Na_{V1.7}$ y, curiosamente, diferentes grados de eficacia de los fármacos específicos que bloquean los canales de sodio.
45 La implicación de estos hallazgos es que un bloqueante selectivo de $Na_{V1.7}$ puede ser un tratamiento efectivo para el dolor en seres humanos.

Se sabe que un anestésico local, la lidocaína y un anestésico volátil, el halotano, actúan sobre los canales de sodio tanto TTX-R como TTX-S con una selectividad escasa y una baja potencia (valores de CI_{50} en el intervalo de 50
50 μM a 10 mM). Estos anestésicos a altas concentraciones sistémicas podrían causar efectos secundarios devastadores, por ejemplo, parálisis y paro cardíaco. Sin embargo, la administración sistémica de lidocaína a bajas concentraciones es eficaz para tratar el dolor crónico (NPL 10). En ratas, la aplicación de una dosis muy baja de TTX a la DRG del segmento lesionado del nervio espinal L5 reduce significativamente el comportamiento alodínico mecánico (NPL 11). Esto sugiere que los subtipos TTX-S de los canales de sodio desempeñan un papel importante
55 en el mantenimiento de los comportamientos alodínicos en un modelo animal de dolor neuropático.

El canal $Na_{V1.5}$ es también un miembro de los canales de sodio resistentes a TTX. El canal $Na_{V1.5}$ se expresa de manera prácticamente exclusiva en el tejido cardíaco y se ha demostrado que subyace a una gran variedad de arritmias cardíacas y trastornos de la conducción.

60 {Lista de citas}

{Bibliografía no de patente}

65 {NPL 1} FEBS Lett. 228 (1), 187-194, 1988.
{NPL 2} J. Mol. Neurosci., 10 (1), 67-70, 1998.

{NPL 3} Eur. J. Neurosci. 12 (12), 4281-4289, 2000
 {NPL 4} J Neurophysiol 82, 2776-2785, 1999. J. A. Black et al.
 {NPL 5} Ann Neurol 52, 786-792, 2002. M.J. Craner et al.
 {NPL 6} J Biol Chem 279, 29341-29350, 2004. S. Hong et al.
 {NPL 7} Mol Brain Res 95, 153-161, 2001. C.H. Kim et al.
 {NPL 8} J. Neurosci. 24, 4832-4839, 2004, Hains, B.C. et al.
 {NPL 9} Nature 444, 894-898, 2006.
 {NPL 10} Trends in Pharm. Sci 22, 27-31, 2001, Baker, M.D. et al.
 {NPL 11} Brain Res 871, 98-103, 2000, Lyu, Y.S. et al.

El documento WO2012/053186 divulga derivados de arilamida que tienen actividades bloqueantes de los canales de sodio activados por voltaje, tales como los canales sensibles a tetrodotoxina.

{Sumario de la invención}

{Problema técnico}

Un objetivo de la invención es proporcionar nuevos bloqueadores de TTX-S que sean buenos candidatos farmacológicos. Los compuestos preferidos deben unirse potentemente a los canales TTX-S ($\text{Na}_{V1.3}$ y/o $\text{Na}_{V1.7}$) a la vez que muestran poca afinidad por otros canales de sodio, en particular el canal $\text{Na}_{V1.5}$. Deben absorberse bien por el tracto intestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el fármaco candidato ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se formula fácilmente.

En particular, los derivados de pirazolopiridina de la presente invención son selectivas para los canales TTX-S frente al canal $\text{Na}_{V1.5}$, dando lugar a mejoras en el perfil de efectos secundarios.

Los derivados de pirazolopiridina de la presente invención son, por tanto, útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos, especialmente dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluyendo dolor post-quirúrgico y dolores de tipo mixto que implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la columna vertebral, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluyendo el dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor orofacial y dolor inducido por la quimioterapia.

Otras afecciones que pueden tratarse con los derivados de pirazolopiridina de la presente invención incluyen la esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neurológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo y causalgia.

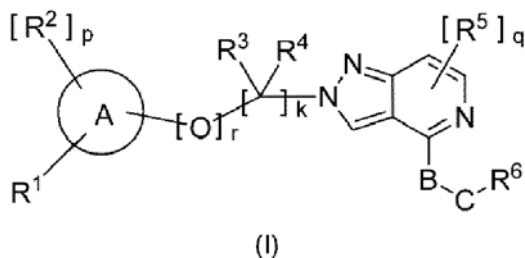
Los compuestos mostraron actividad frente a los canales $\text{Na}_{V1.3}$ o $\text{Na}_{V1.7}$. Además, mostraron selectividad por el canal $\text{Na}_{V1.3}$ o $\text{Na}_{V1.7}$ en comparación con el canal $\text{Na}_{V1.5}$.

{Solución al problema}

Con respecto a otros compuestos divulgados en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción y distribución, buena solubilidad, menor unión a proteínas plasmáticas, menos interacción fármaco-fármaco, buena estabilidad metabólica, actividad inhibidora reducida en el canal de HERG y/o prolongación de QT reducida.

[1] La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):

{Quím. 1}



en la que:

A es arilo; preferiblemente arilo es piridilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazol, triazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, o isoquinolinilo; más preferiblemente arilo es piridilo, fenilo, pirazinilo, o piridazinilo; mucho más preferiblemente arilo es piridilo, o fenilo; -B-C- es -NH-(C=O)- o -(C=O)-NH-;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en;

(1) hidrógeno, (2) -O_n-alquilo C₁₋₆ donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (3) -O_n-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (4) -O_n-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) -S-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -S-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; (7) -NH-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹ y (8) -NH-arilo, donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹;

preferiblemente R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en;

(2) -O_n-alquilo C₁₋₆ donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (3) -O_n-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (4) -O_n-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y (7) -NH-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (6) -O_n-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (7) -O_n-fenilo u -O_n-naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (8) -O_n-heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (9) -(C=O)-NR⁸R⁹, (10) -NR⁸R⁹, (11) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (12) -NR⁸-S(O)₂R⁹, (13) -S(O)_t-R⁹, donde t es 0, 1 o 2, (14) -NR⁸(C=O)R⁹, (15) -CN y (16) -NO₂; en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-; preferiblemente R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C₁₋₆, y (4) -O-alquilo C₁₋₆; más preferiblemente R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi; p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R² puede ser igual o diferente; preferiblemente p es 1;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y -O-alquilo C₁₋₆; o R³ forma un anillo de 3 a 7 miembros con R⁴ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; preferiblemente R³ es hidrógeno; preferiblemente R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

más preferiblemente R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 5 (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , (4) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , y (5) $-O_n$ -alqueno C_{2-4} , donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 ; en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_n$; preferiblemente R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; más preferiblemente R^5 es hidrógeno o metilo; R^5 puede estar en cualquier parte en el anillo de pirazolopiridina;
- 10 q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R^5 puede ser igual o diferente; preferiblemente q es 1;

- 15 R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $-NR^8R^9$, heterociclilo, arilo, aril-alquilo C_{1-6} o heterocicilil-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo C_{1-6} , el alcoxi C_{1-6} , el alqueno C_{2-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, el arilo, el aril-alquilo C_{1-6} o el heterocicilil-alquilo C_{1-6} , está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-cicloalquilo C_{3-7}$, $-O$ -cicloalquilo C_{3-7} , hidroxil-alcoxi C_{1-6} , $-CN$, $-NR^8R^9$, $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-NR^8R^9$, $-NR^8-(C=O)-R^9$, $-NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^8-(C=O)-OR^9$, $-NR^8-S(O)_2-R^9$, $-NR^8-S(O)_2-NR^9R^{10}$, y $-S(O)_2-R^8$; preferiblemente R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, o arilo, donde el alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, o el arilo, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NR^8R^9$, y $-NR^8-(C=O)-R^9$; más preferiblemente R^6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, heterocicililo, o arilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CN$;
- 20 más preferiblemente R^6 se selecciona también del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, y ciclopropilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NR^8R^9$, y $-NR^8-(C=O)-R^9$;
- 25 R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) $-(C=O)_m-O_l$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) $-O_l$ -perfluoroalquilo (C_{1-3}) , (6) $-(C=O)_m-O_l$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (7) $-(C=O)_m-O_l$ -alqueno C_{2-4} , donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (8) $-(C=O)_m-O_l$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_l$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (9) $-(C=O)_m-O_l$ -heterocicililo, donde el heterocicililo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (10) $-(C=O)-NR^8R^9$, (11) $-NR^8R^9$, (12) $-S(O)_2-NR^8R^9$, (13) $-S(O)_t-R^8$, donde t es 0, 1 o 2, (14) $-CO_2H$, (15) $-CN$ y (16) $-NO_2$; en los que l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_l$ o $-(C=O)_m$, y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-(C=O)_m-O_l$;
- 35 preferiblemente R^7 es hidrógeno;
- 40
- 45

- 50 R^8 , R^9 , y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y $-O$ -cicloalquilo C_{3-7} ; o R^8 forma un anillo de 4 a 7 miembros con R^9 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (6) $-O$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , y (7) $-O$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} ; preferiblemente R^8 , R^9 , y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-7} ;
- 55

- 60 R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 65 (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) $-alquilo C_{1-6}$, que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, (5) $-cicloalquilo C_{3-6}$, (6) $-O$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, (7) $-O(C=O)-alquilo C_{1-6}$, (8) $-NH$ -alquilo C_{1-6} , (9) fenilo, (10) heterocicililo, (11) $-CN$ y (12) $-Si(alquilo C_{1-6})_3$; preferiblemente R^{11} es halógeno o $-cicloalquilo C_{3-6}$; k es 1 o 2; preferiblemente k es 1; r es 0 o 1, cuando r es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-[O]$; preferiblemente r es 0; en

los que arilo es un anillo mono- o bi-carbocíclico o mono- o bi-heterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[2] Esta invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) anterior de acuerdo con [1] en la que:

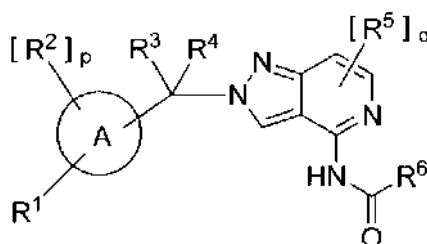
k es 1;

r es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[3] Los compuestos preferidos de esta invención se representan por la siguiente fórmula (II):

{Quím. 2}



(II)

en la que:

A es arilo; preferiblemente arilo es piridilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazol, triazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, o isoquinolinilo; más preferiblemente arilo es piridilo, fenilo, pirazinilo, o piridazinilo; mucho más preferiblemente arilo es piridilo, o fenilo;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) -O_n-alquilo C₁₋₆ donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (3) -O_n-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (4) -O_n-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; (5) -S-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; (6) -S-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; (7) -NH-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹ y (8) -NH-arilo, donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹;

preferiblemente R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(2) -O_n-alquilo C₁₋₆ donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (3) -O_n-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (4) -O_n-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹ y (7) -NH-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (6) -O_n-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (7) -O_n-fenilo u -O_n-naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (8) -O_n-heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (9) -(C=O)-NR⁸R⁹, (10) -NR⁸R⁹, (11) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (12) -NR⁸-S(O)₂R⁹, (13) -S(O)_t-R⁹, donde t es 0, 1 o 2, (14) -NR⁸(C=O)R⁹, (15) -CN y (16) -NO₂;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_n-$;

preferiblemente R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C_{1-6} , y (4) -O-alquilo C_{1-6} ; más preferiblemente R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi;

p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R^2 puede ser igual o diferente; preferiblemente p es 1;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y -O-alquilo C_{1-6} ; o R^3 forma un anillo de 3 a 7 miembros con R^4 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (6) -O-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , y (7) -O-cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} ; preferiblemente R^3 es hidrógeno; preferiblemente R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; más preferiblemente R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , (4) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , y (5) $-O_n$ -alqueno C_{2-4} , donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 ;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_n-$;

preferiblemente R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; más preferiblemente R^5 es hidrógeno o metilo;

R^5 puede estar en cualquier parte en el anillo de pirazolopiridina;

q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R^5 puede ser igual o diferente;

preferiblemente q es 1;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $-NR^8R^9$, heterociclilo, arilo, aril-alquilo C_{1-6} o heterocicliil-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo C_{1-6} , el alcoxi C_{1-6} , el alqueno C_{2-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, el arilo, el aril-alquilo C_{1-6} o el heterocicliil-alquilo C_{1-6} , está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , hidroxil-alcoxi C_{1-6} , -CN, $-NR^8R^9$, $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-NR^8R^9$, $-NR^8-(C=O)-R^9$, $-NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^8-S(O)_2-R^9$, $-NR^8-S(O)_2-NR^9R^{10}$, y $-S(O)_2-R^8$; preferiblemente R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, o arilo, donde el alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, o el arilo, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -CN, $-NR^8R^9$, y $-NR^8-(C=O)-R^9$; más preferiblemente R^6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, heterociclilo, o arilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -CN;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) $-(C=O)_m-O_l$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) $-O_l$ -perfluoroalquilo (C_{1-3}), (6) $-(C=O)_m-O_l$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (7) $-(C=O)_m-O_l$ -alqueno C_{2-4} , donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (8) $-(C=O)_m-O_l$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_l$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (9) $-(C=O)_m-O_l$ -heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (10) $-(C=O)-NR^8R^9$, (11) $-NR^8R^9$, (12) $-S(O)_2-NR^8R^9$, (13) $-S(O)_2-R^8$, donde t es 0, 1 o 2, (14) $-CO_2H$, (15) -CN y (16) $-NO_2$; en los que l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_l$ o $-(C=O)_m$, y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-(C=O)_m-O_l$; preferiblemente R^7 es hidrógeno;

R^8 , R^9 , y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y -O-cicloalquilo C_{3-7} ; o R^8 forma un anillo de 4 a 7

miembros con R^9 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (6) -O-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , y (7) -O-cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} ; preferiblemente R^8 , R^9 , y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, (5) -cicloalquilo C_{3-6} , (6) -O-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, (7) -O(C=O)-alquilo C_{1-6} , (8) -NH-alquilo C_{1-6} , (9) fenilo, (10) heterociclilo, (11) -CN y (12) -Si(alquilo C_{1-6})₃; preferiblemente R^{11} es halógeno o -cicloalquilo C_{3-6} ; en los que arilo es un anillo mono- o bi-carbocíclico o mono- o bi-heterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[4] Los compuestos descritos en [3] se prefieren adicionalmente, en los que:

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi;

p es 1;

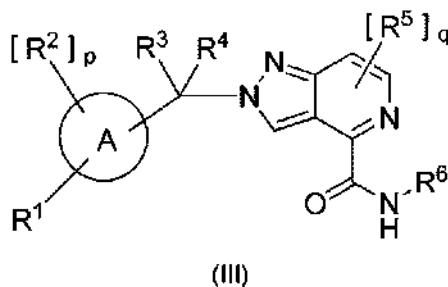
R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, heterociclilo, o arilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -CN; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[5] Los compuestos preferidos de esta invención se representan por la siguiente fórmula (III):

{Quím. 3}



en la que:

A es arilo; preferiblemente arilo es piridilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazol, triazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, o isoquinolinilo; más preferiblemente arilo es piridilo, fenilo, pirazinilo, o piridazinilo; mucho más preferiblemente arilo es piridilo, o fenilo;

R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en;

(1) hidrógeno, (2) -O_n-alquilo C_{1-6} donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (3) -O_n-cicloalquilo C_{3-7} donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (4) -O_n-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) -S-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (6) -S-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} ; (7) -NH-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} y (8) -NH-arilo, donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} ;

preferiblemente R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en;

(2) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (3) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-7} donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (4) $-O_n$ -arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} y (7) $-NH$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} ; en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_n$;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , (5) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , (6) $-O_n$ -alqueno C_{2-4} , donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , (7) $-O_n$ -fenilo u $-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , (8) $-O_n$ -heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , (9) $-(C=O)-NR^8R^9$, (10) $-NR^8R^9$, (11) $-S(O)_2-NR^8R^9$, (12) $-NR^8-S(O)_2R^9$, (13) $-S(O)_t-R^9$, donde t es 0, 1 o 2, (14) $-NR^8(C=O)R^9$, (15) $-CN$ y (16) $-NO_2$;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_n$; preferiblemente R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C_{1-6} , y (4) $-O$ -alquilo C_{1-6} ; más preferiblemente R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi; p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R^2 puede ser igual o diferente; preferiblemente p es 1;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y $-O$ -alquilo C_{1-6} ; o R^3 forma un anillo de 3 a 7 miembros con R^4 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (6) $-O$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , y (7) $-O$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} ; preferiblemente R^3 es hidrógeno; preferiblemente R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; más preferiblemente R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , (4) $-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 , y (5) $-O_n$ -alqueno C_{2-4} , donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^7 ;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_n$; preferiblemente R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; más preferiblemente R^5 es hidrógeno o metilo;

R^5 puede estar en cualquier parte en el anillo de pirazolopiridina;

q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R^5 puede ser igual o diferente; preferiblemente q es 1;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, arilo, aril-alquilo C_{1-6} o heterociclil-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo C_{1-6} , el alcoxi C_{1-6} , el alqueno C_{2-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, el arilo, el aril-alquilo C_{1-6} o el heterociclil-alquilo C_{1-6} , está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -cicloalquilo C_{3-7} , hidroxil-alcoxi C_{1-6} , $-CN$, $-NR^8R^9$, $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-NR^8R^9$, $-NR^8-(C=O)-R^9$, $-NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^8-(C=O)-OR^9$, $-NR^8-S(O)_2-R^9$, $-NR^8-S(O)_2-NR^9R^{10}$, y $-S(O)_2-R^8$; preferiblemente R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, o arilo, donde el alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, o el arilo, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NR^8R^9$, y $-NR^8-(C=O)-R^9$; más preferiblemente R^6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, y ciclopropilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NR^8R^9$, y $-NR^8-(C=O)-R^9$;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) $-(C=O)_m-O_l$ -alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) $-O_l$ -perfluoroalquilo (C₁₋₃), (6) $-(C=O)_m-O_l$ -cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (7) $-(C=O)_m-O_l$ -alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (8) $-(C=O)_m-O_l$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_l$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (9) $-(C=O)_m-O_l$ -heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (10) $-(C=O)-NR^8R^9$, (11) $-NR^8R^9$, (12) $-S(O)_2-NR^8R^9$, (13) $-S(O)_t-R^8$, donde t es 0, 1 o 2, (14) $-CO_2H$, (15) $-CN$ y (16) $-NO_2$; en los que l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O_l$ o $-(C=O)_m$, y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-(C=O)_m-O_l$; preferiblemente R⁷ es hidrógeno;

R⁸, R⁹, y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, $-O$ -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, y $-O$ -cicloalquilo C₃₋₇; o R⁸ forma un anillo de 4 a 7 miembros con R⁹ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) $-O$ -alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y (7) $-O$ -cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; preferiblemente R⁸, R⁹, y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₇;

R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) $-alquilo$ C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, (5) $-cicloalquilo$ C₃₋₆, (6) $-O$ -alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, (7) $-O(C=O)-alquilo$ C₁₋₆, (8) $-NH-alquilo$ C₁₋₆, (9) fenilo, (10) heterociclilo, (11) $-CN$ y (12) $-Si(alquilo\ C_{1-6})_3$; preferiblemente R¹¹ es halógeno o $-cicloalquilo$ C₃₋₆;

en los que arilo es un anillo mono- o bi-carbocíclico o mono- o bi-heterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[6] Los compuestos descritos en [5] se prefieren adicionalmente, en los que:

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi; p es 1; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno o metilo; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, propilo, o butilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, $-O$ -alquilo C₁₋₆, $-CN$, y $-NR^8-(C=O)-R^9$ en los que cada uno de R⁸ y R⁹ tiene el mismo significado que anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[7] Son compuestos individuales adecuados de la invención:

N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-isobutiramida;
2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-acetamida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-isobutiramida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-acetamida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-propionamida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-ciclopropanocarboxamida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metil-

[illegible]

- 4-carboxamida;
 N-(2-metoxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R) -N-(1-hidroxipropán-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 N-(3-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
 N-(3-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-isobutiramida;
 N-(2-(1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-ciclopropanocarboxamida;
 10 N-(2-(2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-isobutiramida;
 N-(2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-ciclopropanocarboxamida;
 (S) -N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 15 (S)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-nicotinamida;
 (R) -2-hidroxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 (S) -2-hidroxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 20 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)piperidin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-propil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 N-isobutil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-etoxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(cianometil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-((tetrahidrofurano-2-il)-metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(piridin-3-ilmetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 (R) -N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 40 N-(3-metoxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-((1-hidroxiciclohexil)metil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
 N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 45 N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(7-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
 N-(7-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 50 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 1-isobutiril-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)piperidin-4-carboxamida;
 55 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxamida;
 (S) -1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;
 (R) -1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;
 60 N-metil-N-(2-((2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)-2-oxoetil)acetamida;
 (S) -2-metoxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 (S)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-metoxipropionamida;
 65 (R) -N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxipropionamida;
 (S) -N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxipropionamida;

2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-ciclopropil-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-2-il)acetamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida;
 N-isopropil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 N-etil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-ciclopropil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida;
 N-(cianometil)-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-propil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxil-2-metilpropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 N-(3-(dimetilamino)propil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-aminoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida;
 2-(piridin-4-il)-N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida;
 30 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-isobutiramida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-ciclopropano-carboxamida;
 35 2-hidroxil-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 N-isopropil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropano-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(2-metiltiazol-4-il)acetamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida;
 50 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R) -N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 (S) -N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-ciclopropanocarboxamida;
 60 2-hidroxil-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-metil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-

carboxamida;
 N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-etil-2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R) -N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((6-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -N-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-amino-3-oxopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(4-hidroxi-butil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-acetamidopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonamido)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;

- N-(3-hidroxiopropil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((6-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 N-metil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 N-(2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-isobutiramida;
 N-(2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-ciclopropanocarboxamida;
 (S)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 (S)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 N-isopropil-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 N-metil-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 (R)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 N-(2-cianoetil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-metoxietyl)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-isobutiramida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-ciclopropanocarboxamida;
 55 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-isobutiramida;
 N-(2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-ciclopropanocarboxamida;
 60 N-(2-hidroxietyl)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

[illegible]

carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 N-metil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 N-(2-hidroxietyl)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-metil-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 N-(2-hidroxietyl)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 N-metil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 N-(3-hidroxiopropil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 N-(3-hidroxiopropil)-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 60 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 65 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;

- N-(2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-metil-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 N-(3-hidroxiopropil)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 10 N-(2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida; -4-
 N-(2-hidroxietil)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 N-isopropil-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 25 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N-(2-((5-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 30 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 N-(2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-metil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 N-isopropil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 2-(3-cloro-4-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)bencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-cloro-4-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)bencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 N-etil-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 N-(2-hidroxietil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(S)-2-hidroxiopropil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,3,3,3-tetrafluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 N-etil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 N-etil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- N-isopropil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (S)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (R) -2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (S) -2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxipropil)- 2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (R) -2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxipropil)- 2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (S) -2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 il)ciclopropanocarboxamida;
 2-hidroxil-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 il)propanamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-
 il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)isobutiramida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-
 il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)-2-hidroxil-2-
 metilpropanamida;
 N-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-metil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;

- N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(2-((4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-propionamidoetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-isobutiramidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(ciclopropanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamido)etil)carbamato de etilo;
 N-(2-benzamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(N-metilacetamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-butiramidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(ciclobutanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(ciclohexanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(3-etilureido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(picolinamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(nicotinamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(isonicotinamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(1-hidroxiciclohexanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N-metil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-

- carboxamida;
 N-metil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 N-(2-acetamidoetil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)isobutiramida;
 N-(2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)ciclopropanocarboxamida;
 25 N-(2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 35 N-(2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N-(2-(4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)ciclopropanocarboxamida;
 45 N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxi)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi)propil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 N-(2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 5 (R) -2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 10 (S)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- (R) -2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 15 N-(2-cianoetil)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 20 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-4-carboxamida;
- 25 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxazol-5-carboxamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
- (S) -2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R) -2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 30 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R) -2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 35 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R) -2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 40 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 45 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 50 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 55 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 60 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 55 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- (R) -2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 60 y 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[8] Son compuestos individuales más adecuados de la invención:

- 65 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-

- il)propanamida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
 5 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
 10 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pivalamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-metoxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-propil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 25 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 30 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R) -N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 (S)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-metil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 N-etil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 N-(2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-etil-2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 N-(4-hidroxibutil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-acetamidopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonamido)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)isobutiramida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (R) -N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (S) -N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (R) -N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-etil-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -N-(2-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)- 2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-
 metilpropanamida;
 2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietyl)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- N-(3-hidroxipropil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N,6-dimetil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 N-etil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi)etil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi)etil)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 N-(3-hidroxipropil)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 N-etil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi)etil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 35 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 40 N-(2-hidroxi)etil)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-etil-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N-(2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 50 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 N-(3-hidroxipropil)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

[illegible]

2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin -4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 15 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3 -il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 (R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 (S)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 (R)-2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3 -c]piridin-4-carboxamida;
 y 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina -4-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[9] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha descrito en uno cualquiera de [1] a [8], y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[10] La presente invención proporciona la composición farmacéutica como se ha descrito en [9], que además comprende otro agente farmacológicamente activo.

[11] La presente invención permite un método para el tratamiento de una afección o trastorno en el que están implicados bloqueadores del canal TTX-S, en un animal, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al animal que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha descrito en uno cualquiera de [1] a [8].

[12] La presente invención permite el método como se ha descrito en [11], en el que dicha afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo y causalgia; y combinaciones de los mismos.

[13] La presente invención permite el uso de un compuesto descrito en uno cualquiera de [1] a [8] o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o composición del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o trastorno en el que están implicados bloqueadores del canal TTX-S.

[14] La presente invención permite el uso como se ha descrito en [13], en el que dicha afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo, causalgia, y dolor inducido por la quimioterapia; y combinaciones de los mismos.

[15] La presente invención proporciona un compuesto descrito en uno cualquiera de [1] a [8] o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una afección o trastorno en el que están implicados bloqueadores del canal TTX-S.

[16] La presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto descrito en uno cualquiera de [1] a [8] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

{Efectos ventajosos de la invención}

Los derivados de pirazolopiridina de la presente invención son bloqueadores de los canales de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del dolor. Más particularmente, los derivados de pirazolopiridina de la invención son bloqueantes selectivos sensibles a la tetrodotoxina (TTX-S). En la descripción siguiente, la invención se ilustra por referencia a la inhibición del canal $Na_{V1.3}$ o $Na_{V1.7}$ como canales TTX-S.

Muestran una afinidad por los canales $Na_{V1.3}$ o $Na_{V1.7}$ que es significativamente mayor que su afinidad por el canal $Na_{V1.5}$ que los canales de sodio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R).

Los derivados de pirazolopiridina de la invención muestran una buena selectividad por el canal $Na_{V1.3}$ o $Na_{V1.7}$ en comparación con el canal $Na_{V1.5}$.

En particular, los derivados de pirazolopiridina de la presente invención son selectivas para los canales TTX-S frente al canal $Na_{V1.5}$, dando lugar a mejoras en el perfil de efectos secundarios.

Los derivados de pirazolopiridina de la presente invención son, por tanto, útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos, especialmente dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluyendo dolor post-quirúrgico y dolores de tipo mixto que implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la columna vertebral, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluyendo el dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor orofacial y dolor inducido por la quimioterapia.

Otras afecciones que pueden tratarse con los derivados de pirazolopiridina de la presente invención incluyen la esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones

epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo y causalgia.

{Descripción de realizaciones}

Los ejemplos de afecciones o trastornos mediados por los canales TTX-S incluyen, pero sin limitación, enfermedades relacionadas con los canales TTX-S. Los compuestos de la presente invención muestran la actividad de bloqueo de los canales TTX-S. Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción y distribución, buena solubilidad, menos afinidad de unión a proteína distinta a los canales TTX-S, menos interacción fármaco-fármaco, buena estabilidad metabólica, actividad inhibidora reducida en el canal de HERG y/o prolongación de QT reducida.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo. De forma similar, 1-6, como en C₁₋₆ se define para identificar que el número tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6. De acuerdo con la definición, por ejemplo, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆ se define para identificar que el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos. De forma similar, alquenilo C₂₋₆ se define para identificar que el grupo alquenilo tiene 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos. Un grupo que se designa como que está independientemente sustituido con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples números de sustituyentes.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas tautoméricas), pentilo (incluyendo todas las formas tautoméricas) y similares.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un -O-alquilo tal como, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, butoxi (incluyendo todas las formas tautoméricas) y similares.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un -S-alquilo tal como, pero sin limitación, metiltio, etiltio y similares.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un -NH-alquilo tal como, pero sin limitación, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino y similares.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, significa un radical hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace, que puede estar en una disposición E o Z, incluyendo, pero sin limitación, etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo mono o bicíclico, tal como, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norboranilo, grupos adamantilo, y similares.

El término "alquileno", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

El término "cicloalquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo mono o bicíclico, tal como, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno y similares.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un anillo mono o bi-carbocíclico o mono o biheterocíclico que puede contener de 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S tal como, pero sin limitación, fenilo, naftilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoimidazonilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazonilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, 2,3-dioxindolilo, furanilo, furazanilo, furopiridilo, furopirrolilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolazolinilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolopiridilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxetanilo, 2-oxoindolilo, ftalazilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, piridopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolopiridilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tienopirazinilo, tienopirazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, triazolopirimidinilo, triazolilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 4-oxo-1,4-dihidropirimidilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolilo, 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidilo, 4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridilo y N-óxidos de los mismos.

El término "heterocíclico" como se usa en el presente documento incluye restos heterocíclicos insaturados y saturados, en los que los restos heterocíclicos insaturados (es decir "heteroarilo") incluyen, pero sin limitación, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoimidazonilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazonilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, 2,3-dioxindolilo, furanilo, furazanilo, furopiridilo, furopirrolilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolazínilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolopiridilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxetanilo, 2-oxoindolilo, oxoisindolilo, ftalazilo, pirazolilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, piridopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolopiridilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tienopirazinilo, tienopirazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, triazolopirimidinilo, triazolilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 4-oxo-1,4-dihidropirimidilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolilo, 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidilo, 4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridilo, y N-óxidos de los mismos, y en los que los restos heterocíclicos saturados incluyen, pero sin limitación, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranoilo, tiomorfolinilo, triazolopirimidilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinonilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopentapiridilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridilo, y N-óxidos de los mismos y S-óxidos de los mismos.

El término "Co", como se usa en el presente documento, significa un enlace directo.

La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, significa un grupo protector de hidroxilo o amino que se selecciona entre los grupos protectores de hidroxilo o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007).

Los términos "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye prohibir, restringir, aminorar, detener o revertir el avance o gravedad de un síntoma o trastorno existente. Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "que previene" incluye prohibir, restringir o inhibir la incidencia o aparición de un síntoma o trastorno.

Como se usa en el presente documento, el artículo "un" o "una" se refiere tanto a la forma singular como a la plural del objeto al que se refiere a menos que se indique otra cosa.

Dentro del ámbito de los "compuestos de la invención" se incluyen todas las sales, solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos de los mismos. Se apreciará que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, pero sin limitación, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ácido nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, pero sin limitación, ácido succínico, maleico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Determinados compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles. Además, determinados compuestos que contienen una función ácida, tales como un carboxi, pueden aislarse en forma de su sal inorgánica en la que el contraión puede seleccionarse entre sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, así como a partir de bases orgánicas, tales como colina, arginina, benzatrina, dietilamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, 2-amino-2-metilpropan-1-ol, benetamina, terc-butilamina, epolamina, etilendiamina, hidrabamina, morfolina, piperazina, procaina, trietanolamina, dietanolamina, monoetanolamina, triisopropanolamina, y trometamina.

El término "animal", como se usa en el presente documento, incluye un sujeto mamífero o un sujeto no mamífero. Los ejemplos de sujetos mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, ser humano, roedores, animales de compañía, ganado y primates. Los roedores adecuados pueden incluir, pero sin limitación, ratones, ratas, hámsteres, jerbos y cobayas. Los animales de compañía adecuados pueden incluir, pero sin limitación, gatos, perros, conejos y hurones. El ganado adecuado puede incluir, pero sin limitación, caballos, cabras, ovejas, cerdos, ganado, llamas y alpacas. Los primates adecuados pueden incluir, pero sin limitación, chimpancés, lémures, macacos, titíes, monos araña, monos ardilla y monos vervet. Los ejemplos de sujetos no mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, aves, reptiles, anfibios y peces. Los ejemplos no limitantes de aves incluyen, pavos, patos y gansos. El sujeto mamífero preferido es un ser humano.

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y, si son cristalinos, pueden estar opcionalmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos estequiométricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

Están dentro del alcance de la presente invención sales y solvatos que tienen disolventes asociados o contraiones

no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener polimorfos en forma cristalina, que están dentro del alcance de la presente invención.

En determinados compuestos de fórmula (I), puede haber uno o más átomos de carbono quirales. En tales casos, los compuestos de fórmula (I) existen como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos, tales como formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) incluyendo enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse o resolverse unas de las otras por métodos convencionales o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoselectivas o asimétricas convencionales.

Determinados compuestos en el presente documento pueden existir en diversas formas tautoméricas y debe entenderse que la invención abarca todas estas formas tautoméricas.

La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos de la invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos de ^{123}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas generadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Generalmente, pueden prepararse compuestos de la invención marcados isotópicamente realizando los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriores, sustituyendo después un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Con respecto a otros compuestos divulgados en la técnica, determinados compuestos muestran propiedades inesperadas, por ejemplo, con respecto a la duración de la acción y/o el metabolismo, por ejemplo, una estabilidad metabólica aumentada, biodisponibilidad o absorción oral mejorada y/o interacciones fármaco-fármaco reducidas.

Los compuestos de fórmula (I), que son bloqueadores de los canales $\text{Na}_{V1.3}$ y/o $\text{Na}_{V1.7}$, son potencialmente útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos. El tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico, inflamatorio, neuropático, nociceptivo y visceral, es un uso preferido.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para avisar del peligro de estímulos potencialmente lesivos procedentes del ambiente externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales y se activa mediante estímulos nocivos a través de los mecanismos de transducción periféricos (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 para una revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y son axones con un diámetro característicamente pequeño con bajas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y por virtud de su proyección topográficamente organizada hacia la médula espinal, la ubicación del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas, de las cuales hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por los impulsos nociceptores se transfiere, después de un procesamiento complejo en el asta dorsal, ya sea directamente o a través de los núcleos de repetición del tallo cerebral, al tálamo ventrobasal y posteriormente a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

Generalmente, el dolor puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y tiene una corta duración (normalmente de doce semanas o menos). Normalmente se asocia con una causa concreta, tal como una lesión específica y normalmente es agudo y grave. Es el tipo de dolor que puede producirse después de lesiones específicas a consecuencia de una cirugía, trabajos dentales, un esfuerzo o un esguince. El dolor agudo no da normalmente como resultado una respuesta fisiológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es un dolor a largo plazo, que normalmente persiste durante más de tres meses y provoca problemas fisiológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son el dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, cefalea, dolor por cáncer, dolor de artritis y dolor crónico post-quirúrgico.

Cuando se produce una lesión sustancial en los tejidos corporales, ya sea por una enfermedad o traumatismo, se

alteran las características de la activación del nociceptor y se produce sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente, donde terminan los nociceptores. Estos efectos dan lugar a una sensación de dolor aumentada. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles, en la promoción de conductas protectoras que pueden permitir mejor que se realicen los procesos de reparación. Normalmente cabe esperar que la sensibilidad vuelva a la normalidad una vez se haya curado la lesión. Sin embargo, en muchas situaciones de dolor crónico, la hipersensibilidad supera en su duración al proceso de curación y normalmente se debe a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión normalmente da lugar a anomalías en las fibras nerviosas asociadas con una mala adaptación y una actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, *Science*, 288, 1765-1768).

El dolor clínico se presenta cuando se produce malestar y una sensibilidad anormal entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden, por lo tanto, requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también puede dividirse en una serie de diferentes subtipos según las diferentes fisiopatologías, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo se induce por una lesión tisular o por un estímulo intenso con el potencial de causar lesiones. Los aferentes del dolor se activan por la transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas en la médula espinal al nivel de su terminación. Después, esto se transmite por los tractos espinales hasta el cerebro, donde se percibe el dolor (Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras de nervios aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más baja y emiten un dolor sordo o molesto. El dolor nociceptivo agudo de moderado a grave es una característica destacada del dolor procedente de un traumatismo del sistema nervioso central, tensiones/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor post-operatorio (dolor tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor del cáncer y dolor de espalda. El dolor del cáncer puede ser dolor crónico, tal como el dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor óseo, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia del cáncer (por ejemplo, síndrome después de la quimioterapia, síndrome de dolor posquirúrgico crónico o síndrome posterior a la radiación). El dolor del cáncer también puede ocurrir en respuesta a la quimioterapia, la inmunoterapia, la terapia hormonal o la radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a una hernia o rotura en los discos intervertebrales o a anomalías en las articulaciones facetarias lumbares, las articulaciones sacroilíacas, los músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse de manera natural, pero en algunos pacientes, donde dura más de 12 semanas, se convierte en una afección que puede ser particularmente incapacitante.

En la actualidad, el dolor neuropático se define como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o por una disfunción en el sistema nervioso. El daño nervioso puede estar causado por traumatismos y enfermedades y por lo tanto, el término "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con varias etiologías. Estos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía del cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central después de un accidente cerebrovascular y dolor asociado con el alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico, ya que no tiene un papel protector. Normalmente, se presenta tiempo después de que la causa original se haya disipado, teniendo normalmente una duración de años, lo que reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que estos normalmente son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, *Pain Supp.*, 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Estos incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo y paroxístico o dolor anormal evocado, tal como la hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a un estímulo nocivo) y la alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares, que se activan en respuesta a una lesión tisular o la presencia de sustancias extrañas, lo que se traduce en inflamación y dolor (Levine y Taiwo, 1994, *Textbook of Pain*, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. Las enfermedades reumatoides son una de las causas más comunes de afección inflamatoria en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. Se desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes factores tanto genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson, 1994, *Textbook of Pain*, 397-407). Se ha estimado que al menos 16 millones de estadounidenses tienen artrosis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años y se espera que aumenten hasta los 40 millones a medida que aumente la edad de la población, haciendo de este un problema de salud pública con una magnitud enorme (Houge y Mersfelder, 2002, *Ann Pharmacother.*, 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, *Textbook of Pain*, 387-395). La mayoría de pacientes con artrosis solicitan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función psicológica y física y se sabe que es la principal causa de discapacidad en las etapas posteriores de la vida. La espondilitis anquilosante es una

enfermedad reumática que provoca artritis de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Varía de episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica grave que ataca a la columna vertebral, las articulaciones periféricas y a otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (EII). El dolor visceral es dolor asociado con las vísceras, que abarca los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) más frecuentes que producen dolor incluyen trastornos funcionales del intestino (FBD) y la enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen una gran variedad de patologías que en la actualidad se controlan solo de manera moderada, incluyendo, con respecto al FBD, el reflujo gastroesofágico, la dispepsia, el síndrome del intestino irritable (SII) y el síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS) y, con respecto a la EII, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, todas las cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, la cistitis y la pancreatitis y el dolor pélvico.

Cabe destacar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por lo tanto, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor del cáncer tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- (i) dolor resultante de trastornos músculo-esqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenólisis, polimiositis y piomiositis;
- (ii) dolor cardíaco y vascular, incluyendo el dolor causado por la angina de pecho, infarto de miocardio, la estenosis mitral, pericarditis, el fenómeno de Raynaud, la esclerodermia y la isquemia del músculo esquelético;
- (iii) dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo la migraña con aura y migraña sin aura), cefaleas en racimo, cefaleas tensionales, cefaleas mixtas y cefaleas asociadas con trastornos vasculares; y
- (vi) dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de la boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

También se espera que los compuestos de fórmula (I) sean útiles en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La invención también se refiere al uso terapéutico de compuestos de fórmula (I) como agentes para tratar o aliviar los síntomas de trastornos neurodegenerativos. Dichos trastornos neurodegenerativos incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. La presente invención también abarca el tratamiento de trastornos neurodegenerativos denominados lesión cerebral aguda. Estos incluyen, pero sin limitación: ictus, traumatismo craneoencefálico y asfixia. Ictus se refiere a una enfermedad y también puede referirse a un accidente cerebrovascular (ACV) e incluye ictus tromboembólico agudo. El ictus incluye isquemia tanto focal como global. Además, se incluyen ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas vasculares, acompañados de isquemia cerebral. Estos trastornos vasculares pueden ocurrir en pacientes sometidos específicamente a endarterectomía carotídea o a otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares en general o a procedimientos vasculares de diagnóstico, incluyendo angiografía cerebral y similares. Otros incidentes son el traumatismo craneoencefálico, el traumatismo de la médula espinal o la lesión general por anoxia, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión, así como lesiones similares observadas durante los procedimientos por embolia, hiperfusión e hipoxia. La presente invención sería útil en una serie de incidentes, por ejemplo, durante una cirugía de derivación cardíaca, en casos de hemorragia intracraneal, en la asfixia perinatal, en la parada cardíaca y en estado epiléptico.

Un médico experto será capaz de determinar las situaciones en que los sujetos son susceptibles a o se encuentran en riesgo de, por ejemplo, ictus así como el sufrimiento a causa del ictus para su administración mediante métodos de la presente invención.

Los canales de sodio TTX-S se han relacionado con una gran variedad de funciones biológicas. Esto sugiere un posible papel de estos receptores en una variedad de procesos patológicos en seres humanos y otras especies. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para tratar, prevenir, aliviar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con los canales de sodio TTX-S, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo, causalgia y dolor inducido por la quimioterapia.

La dosificación del principio activo en las composiciones de esta invención puede variarse, sin embargo, es necesario que la cantidad del principio activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El principio activo puede administrarse a los pacientes (animales y humanos) que necesiten dicho tratamiento a dosis que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima.

La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la ruta de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de un paciente a otro dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, dietas especiales que esté siguiendo el paciente, medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica.

Para su administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención se encuentra típicamente en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 1 mg a 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir únicamente de 0,1 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y puede, según el criterio del médico, desviarse respecto del intervalo típico proporcionado en el presente documento.

Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso se desvíe de este intervalo, tales como niños y ancianos.

En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 1 mg a 100 mg por paciente al día; y en otra realización, de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día; en otra realización más, de aproximadamente 1 mg a 30 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en una formulación de dosis sólida que comprende de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de principio activo o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de principio activo. La composición farmacéutica puede proporcionarse en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de principio activo. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis para el paciente que se vaya a tratar. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, tal como una o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención u otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se prevé una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administren con pautas superpuestas diferentes. También se contempla, que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden utilizarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa de manera individual.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con un principio activo diferente, sino también con dos o más de otros principios activos.

De forma análoga, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan para la prevención, tratamiento, control, alivio o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se prevé una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos, además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso del compuesto de la presente invención respecto del otro agente oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a

aproximadamente 1:1000, incluyendo de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrará generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo. En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse conjuntamente o por separado. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, de manera concurrente con o posterior a la administración de otros agentes.

Un bloqueante de los canales de sodio TTX-S puede ser útil combinado con otro compuesto farmacológicamente activo o con otros dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, particularmente en el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios, dolorosos y urológicos. Por ejemplo, un bloqueante de los canales de sodio TTX-S, en particular un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de

- un analgésico opiáceo, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levofanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, narolfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tenga acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H1 que tenga acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante musculoesquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina, quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex™, una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxi-etil}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquikina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi-metilamino)fenil]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;
- un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion™ o sarizotano;
- un agonista (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vainilloide;
- un agonista o antagonista del subtipo de canal de cationes potencial del receptor transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1);
- un beta-adrenérgico, tal como propanolol;
- un anestésico local, tal como mexiletina;
- un corticosteroide, tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, especialmente un agonista de 5-HT1B/1D, tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor 5-HT2A, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronidina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-

amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidiniometoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;

- Tramadol™;
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando de alfa-2-delta, tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (3-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorofenoxi)prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-(aminometil)ciclohexil)metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-il)metil]cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-(aminometil)-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico;
- un cannabinoide;
- un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, metabolito de la sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito del citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito del bupropión, hidroxibupropión, nomifensida y viloxazina (Vivalan™), especialmente, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de la clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donepezil;
- un antagonista de prostaglandina E2 de subtipo 4 (EP4) tal como N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;
- un antagonista de leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
- un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 6-[[3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]]fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetilo),1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueante de los canales de sodio, tal como lidocaína;
- un bloqueante de los canales de calcio, tal como ziconotida, zonisamida, mibefradilo;
- un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón;
- un fármaco quimioterapéutico, tal como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina, paclitaxel;
- un antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP);
- un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);
- un bloqueador de los canales de sodio activados por voltaje (Na_{v1.3}, Na_{v1.7}, Na_{v1.8});
- un bloqueador de canales de calcio dependientes de voltaje (de tipo N, tipo T);
- un antagonista de P2X (receptor de ATP de tipo canal de iones);
- un antagonista de canales de iones sensibles a ácidos (ASIC1a, ASIC3);
- un antagonista de angiotensina AT2;
- un antagonista del receptor CCR2B de quimiocinas;
- un inhibidor de Catepsina (B, S, K);
- un agonista o antagonista del receptor sigma1;

y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Dichas combinaciones ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en el tratamiento.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse mediante mezclado, de manera adecuada a temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta usualmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede encontrarse en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, grageas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infusibles o supositorios. Generalmente se prefiere administrar las composiciones por vía oral. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); y agentes humectantes y aceptables (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden ser en forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (que puede incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea, saporíferos o colorantes convencionales, sales tamponadoras y agentes edulcorantes, según corresponda. Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o multidosis, utilizando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede encontrarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril despirogenada, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por filtración antes de rellenarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarla. Favorablemente, adyuvantes tales como un anestésico local, los conservantes y los agentes tamponadores se disuelven en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, puede congelarse la composición después de rellenarla en un vial y retirarse el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente del mismo modo, salvo por que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en un vehículo estéril. Favorablemente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar una distribución uniforme del compuesto.

Las lociones pueden formularse con una base acuosos u oleosa y en general también contiene uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también contiene uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizadores, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables también pueden formularse como preparaciones en depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse con materiales poliméricos adecuados o hidrófobos (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble.

Para administración intranasal, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como soluciones para su administración mediante un dispositivo de dosis medida o unitaria o como alternativa, en forma de una mezcla de polvo con un vehículo adecuado para su administración usando un vehículo de suministro adecuado. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación (ya sea a

través de la boca o la nariz). Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para administración tópica en forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas oculares, óticas o nasales). Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para su administración al ojo pueden fabricarse de un modo estéril, usando componentes esterilizados.

Síntesis general

A lo largo de la presente solicitud, se usan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

10	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMA	N,N-Dimetilacetamida
	DME	1,2-Dimetoxietano
15	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	e.e.	Exceso enantiomérico
	ESI	Ionización por electrospray
	EtOAc	Acetato de etilo
20	EtOH	Etanol
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC	Cromatografía líquida
25	LG	Grupo saliente
	Tr	Tiempo de retención
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	MHz	Megahertzio
30	MS	Espectrometría de masas
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	PG	Grupo protector
	ta	Temperatura ambiente
	TFA	Ácido trifluoroacético
35	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de capa fina
	UV	Ultravioleta

El término de "base" no es del mismo modo ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base usada habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen, pero sin limitación: hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, fosfato potásico e hidróxido de bario; hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y t-butoxido potásico; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato potásico y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tal como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; aminas, tal como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), lutidina y colidina; amidas de metal alcalino, tales como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásica. De estos, se prefieren trietilamina, diisopropilamina, DBU, DBN, DABCO, piridina, lutidina, colidina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato potásico, hidróxido potásico, fosfato de potasio, hidróxido de bario, y carbonato de cesio.

Las reacciones se efectúan normal y preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: hidrocarburos halogenados, tales como DCM, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, diisopropil éter, THF y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; amidas, tales como, DMF, DMA y triamida hexametilfosfórica; aminas, tal como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina, y N,N-dietilanilina; alcoholes, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos, se prefieren disolventes, incluyendo, pero sin limitación, DMF, DMA, DMSO, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, acetonitrilo,

DCM, dicloroetano y cloroformo.

{Ejemplos}

- 5 La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a menos que se indique lo contrario: todos los reactivos están disponibles en el mercado, todas las operaciones se realizan a la temperatura de la habitación o temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de aproximadamente 18-25 °C; la evaporación del disolvente se realiza usando un evaporador rotatorio a presión reducida con un baño de temperatura de hasta aproximadamente 60 °C; las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de
10 reacción se dan únicamente a modo de ilustración; la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguran mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC prerrecubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de HPTLC prerrecubiertas con NH₂ F₂₅₄ de Merck), espectrometría de masas o RMN. Los rendimientos se dan únicamente con propósitos ilustrativos. Se realiza cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice 60 de Merck (ASTM de malla 230-400), Fuji Silysia Chromatorex (marca registrada) DU3050
15 (tipo amino), Wako Wakogel C300-HG, Sílice KP-Silo de Biotage, columna Hi-FLASH de Yamazen, YMC DispoPack-SIL, o sílice KP-NH enlazado a amino de Biotage. La purificación de compuestos usando HPLC (LC-MS preparativa) se realiza mediante los siguientes aparatos y condiciones.
- Aparatos; sistema Waters MS-trigger AutoPurification (marca registrada)
Columna; Waters XTerra C18, 19 x 50 mm, partícula de 5 micrómetros
20 Condición A: Metanol o acetonitrilo/solución acuosa al 0,01 % (v/v) de amoníaco
Condición B: Metanol o acetonitrilo/solución acuosa al 0,05 % (v/v) de ácido fórmico Se obtienen datos espectrales de masas de baja resolución (ESI) mediante los siguientes aparatos y condiciones: Aparatos; sistema de HPLC Waters Alliance en un espectrómetro de masas ZQ o ZMD y detector de UV. Se determinaron datos de RMN a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o 300 MHz (JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (D al 99,8 %)
25 o dimetilsulfóxido (D al 99,9 %) como disolvente a menos que se indique otra cosa, en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; M (mol(es) por litro), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles). Cada compuesto preparado se nombre generalmente mediante ChemBioDraw (Ultra, versión 12.0, CambridgeSoft).

Condiciones para determinar el tiempo de retención de HPLC:

Método: QC1

- 35 Aparato: Waters ACQUITY Ultra Performance LC con detector TUV y espectrómetro de masas ZQ
Columna: Waters ACQUITY C18, 2,1 x 100 mm, tamaño de partícula de 1,7 micrómetros
Temperatura de la Columna: 60 °C
Caudal: 0,7 ml/min
40 Tiempo de ejecución: 3 min
Detección UV: 210 nm
Detección de MS: modo positivo/negativo de ESI
Fases móviles:
- 45 A1: Acetato de amonio 10 mM
B1: acetonitrilo

Programa de gradiente: (QC_neutral_full_3 min)

{Tabla 1}		
Tiempo (min)	A1 (%)	B1 (%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	95	5

50 Método: QC2

- Aparato: Waters 2795 Alliance HPLC con espectrómetro de masas ZQ2000 y detector 2996 PDA
Columna: XBridge C18, 2,1 x 50 mm, tamaño de partícula de 3,5 micrómetros
Temperatura de la Columna: 45 °C
55 Caudal: 1,2 ml/min
Tiempo de ejecución: 4,5 min
Detección UV: exploración de 210-400 nm
Detección de MS: modo positivo/negativo de ESI

Fases móviles:

- A: Agua
 B: MeCN
 C: solución acuosa al 1 % de HCOOH
 D: solución acuosa al 1 % de NH₃

Programa de gradiente:

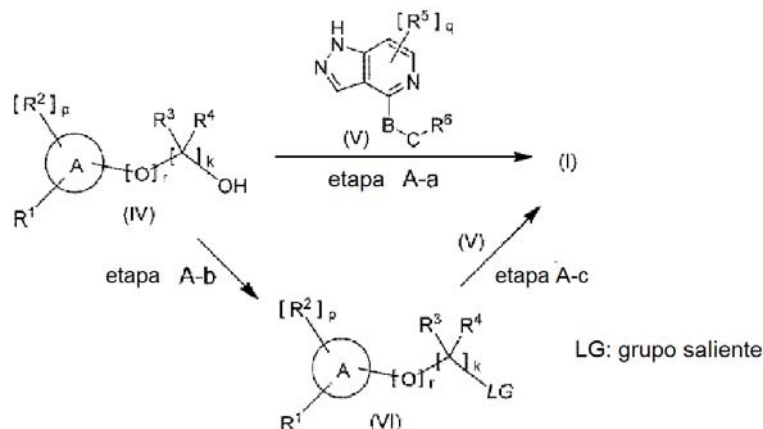
{Tabla 2}

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
0	85	10	2,5	2,5
0,2	85	10	2,5	2,5
3,2	0	95	2,5	2,5
3,7	0	95	2,5	2,5
3,71	85	10	2,5	2,5
4,5	85	10	2,5	2,5

Todos los derivados de pirazolopiridina de la fórmula (I) pueden prepararse por los procedimientos descritos en los métodos generales que se presentan a continuación o mediante métodos específicos descritos en la parte de síntesis de Ejemplos y la parte de síntesis de Intermedios, o por modificaciones rutinarias de los mismos. Se divulgan en el presente documento uno o más de estos procesos para preparar los derivados de pirazolopiridina de fórmula (I), además de cualquiera de los intermedios novedosos usados en los mismos.

En los siguientes métodos generales, los descriptores son como se han definido anteriormente para los derivados de pirazolopiridina de la fórmula (I) a menos que se indique otra cosa.

<Esquema A>
 {Quím. 4}



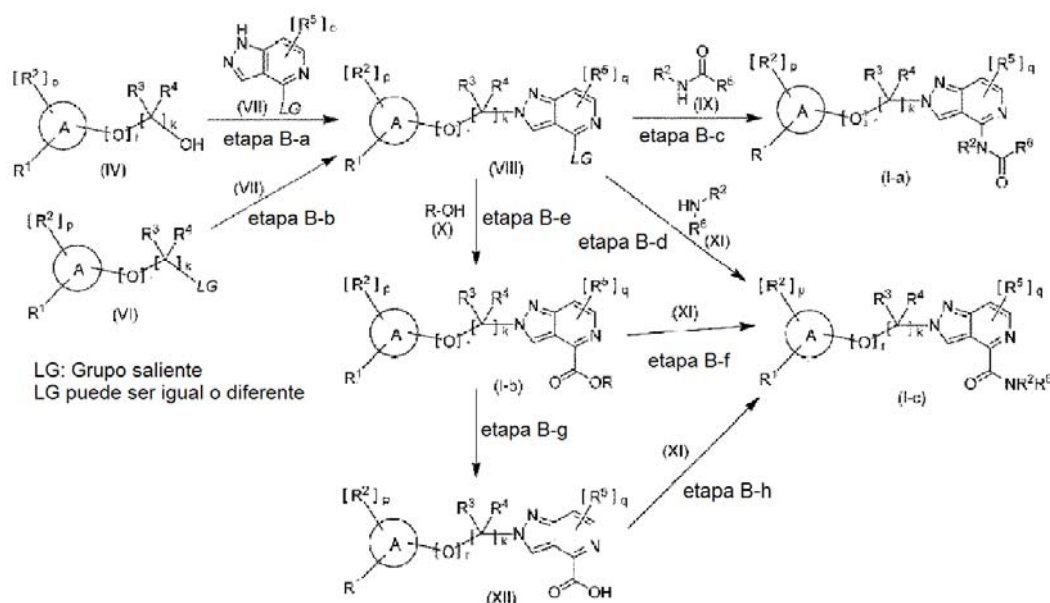
En la Etapa A-a, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IV) por reacción de Mitsunobu con un compuesto de fórmula (V) usando un reactivo adecuado en disolvente orgánico en presencia de reactivo de acoplamiento, pero sin limitación, tales como azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo/trifenilfosfina, azodicarboxilato de di-terc-butilo/trifenilfosfina, y cianometilenotributilfosforano. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen disolventes, tales como THF, 1,4-dioxano, DMF, MeCN y tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 180 °C, más preferiblemente de aproximadamente 20 a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

Cuando LG es tal como O-trifluorometanosulfonato, O-tosilato, O-mesilato, yoduro, bromuro y cloruro, en la Etapa A-b, un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse mediante sulfonilación o sustitución con halógeno de un compuesto de fórmula (IV) en, por ejemplo, una condición de sulfonilación conocida o condiciones de halogenación conocidas en un disolvente inerte. En caso de sulfonilación, la reacción puede realizarse en presencia de una base, en un disolvente inerte. Una base preferida se selecciona de, por ejemplo, pero sin limitación: un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido potásico, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fluoruro de potasio, hidruro sódico o hidruro potásico; o una amina tal como TEA, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina,

piridina o dimetilaminopiridina. Los ejemplos de disolventes orgánicos inertes acuosos o no acuosos adecuados incluyen: alcoholes, tales como metanol o etanol; éteres, tales como THF o 1,4-dioxano; acetona; DMF; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano o cloroformo; y piridina; o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C a 200 °C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 4 días, preferiblemente de aproximadamente 10 minutos a 24 horas. En caso de halogenación, un ejemplo de fuente de halógeno es tal como cloruro de tionilo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, bromo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, tetracloruro de carbono, o tetrabromuro de carbono. En la reacción de halogenación, la reacción puede realizarse en presencia de un agente reductor, tal como trietilfosfina. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen disolventes, tales como THF, 1,4-dioxano, DCM, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tolueno y DMF.

En la Etapa A-c, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VI) y fórmula (V) en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte. Los ejemplos de una base adecuada incluyen, pero sin limitación, bases tales como hidruro sódico, carbonato de potasio, bicarbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato tripotásico, terc-butóxido potásico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, y dicitclohexilamina. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen disolventes, tales como THF, 1,4-dioxano, DMF, MeCN, DMA y tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 150 °C, más preferiblemente de aproximadamente 0 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

<Esquema B>
{Quím. 5}



En la Etapa B-a, un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (VII) por reacción de Mitsunobu como se ha descrito en la Etapa A-a.

En la Etapa B-b, un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VI) y un compuesto de fórmula (VII) como se ha descrito en la Etapa A-c.

Cuando el componente -B-C-R⁶ de fórmula (I) es -NHR²-(C=O)-R⁶, en la Etapa B-c, un compuesto de fórmula (I-a) puede prepararse mediante acoplamiento de fórmula (VIII) con un reactivo adecuado de fórmula (IX) en condiciones de acoplamiento, en disolventes orgánicos adecuados en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos de catalizadores de metal de transición adecuados incluyen, pero sin limitación:

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de cobre (0), cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dichloropaladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y

dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] paladio (II). Son catalizadores preferidos, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (0), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II). Los ejemplos de carboxamida adecuada representada por la fórmula (IX) incluyen, pero sin limitación, carboximidias, tales como acetamida, propionamida, isobutiramida y ciclopropanocarboxamida. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; MeCN; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y éter dietílico; en presencia o ausencia de una base, tal como fosfato tripotásico, bicarbonato de sodio, carbonato sódico o carbonato potásico. Esta reacción puede realizarse en presencia de un aditivo adecuado. Los ejemplos de tal aditivo incluyen, pero sin limitación: 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-o-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfina)bifenilo y trifenilarsina. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 50 a 200 °C, más preferiblemente de aproximadamente 80 a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

En un caso alternativo, la reacción puede realizarse con un sistema de microondas. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100 a 200 °C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 120 a 180 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 15 minutos a 1 hora.

Cuando el componente -B-C-R⁶ de fórmula (I) es -(C=O)-NR²R⁶, en la Etapa B-d, un compuesto de (I-c) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (XI) mediante una reacción de inserción de CO en disolventes orgánicos adecuados, en presencia de catalizador de metal de transición adecuado, en presencia o ausencia de una base en una atmósfera de monóxido de carbono. Los ejemplos de catalizadores de metal de transición adecuados incluyen, pero sin limitación: metal de paladio, paladio-carbono, acetato de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladiocloroformo, dicloruro de [1,2-bis(difenilfosfina)etano]paladio, dicloruro de bis(tri-o-toluilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio, o un catalizador producido en una solución añadiendo un ligando en la solución de reacción de estos. El ligando añadido en la solución de reacción puede ser un ligando fosfórico, tal como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftol, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 1,4-bis(difenilfosfina)butano, tri-o-toluilfosfina, trifenilfosfina, 2-difenilfosfina-2'-metoxi-1,1'-binaftilo o 2,2-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; DMA; MeCN; tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y éter dietílico; en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, fosfato tripotásico, bicarbonato de sodio, carbonato sódico o carbonato potásico. Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente aditivo adecuado. Los ejemplos de tales agentes aditivos incluyen: 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-o-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfina)bifenilo y trifenilarsina. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 50 a 200 °C, más preferiblemente de aproximadamente 60 a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. En lugar de monóxido de carbono, puede emplearse otra fuente de monóxido de carbono, tal como molibdenohexacarbonilo y DMF/terc-butóxido potásico.

En un caso alternativo, la reacción puede realizarse con un sistema de microondas. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100 a 200 °C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 120 a 180 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 15 minutos a 1 hora.

En la Etapa B-e, un compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VIII) y alcohol de fórmula (X) mediante una reacción de inserción de CO como se ha descrito en la Etapa B-d. Como alternativa, la reacción puede realizarse con otra fuente de monóxido de carbono, tal como formiato de fenilo/trietilamina y molibdeno hexacarbonilo.

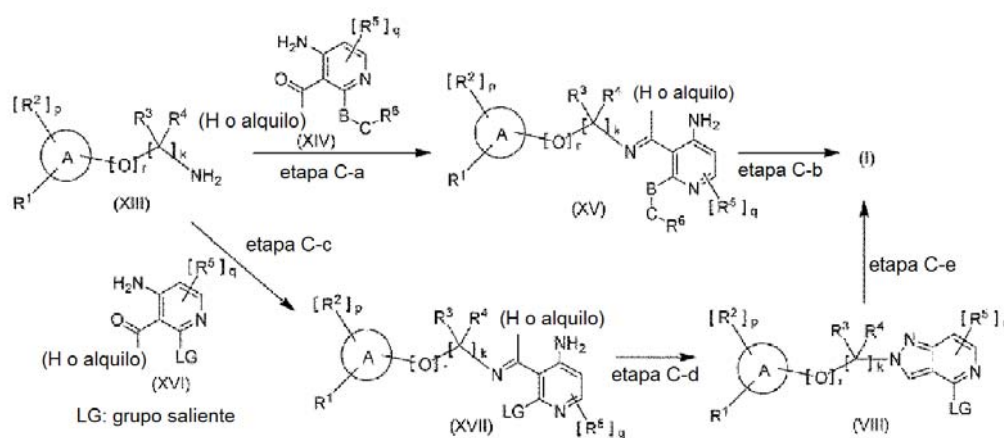
En la Etapa B-f, un compuesto de fórmula (I-c) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (I-b) y la fórmula (XI) en disolventes adecuados. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: THF, 1,4-dioxano, DMF, MeCN, MeOH, EtOH y agua. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0 a 200 °C, más preferiblemente de aproximadamente 20 a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

En la Etapa B-g, un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse por hidrólisis del compuesto de éster de fórmula (Ib). La hidrólisis puede realizarse mediante los procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se realiza en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, pero sin limitación: agua, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres, tales como THF, DME y 1,4-dioxano;

amidas, tales como DMF y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos, tales como DMSO. Son disolventes preferidos, agua, metanol, etanol, propanol, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF y DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a 100 °C durante de aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

- 5 En la Etapa B-h, un compuesto de fórmula (I-c) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XII) mediante amidación con un compuesto de fórmula (XI) usando un agente de condensación adecuado, tal como HBTU y EDC-HOBT, preferiblemente en presencia de una base, tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMA y DCM a una temperatura de aproximadamente 5 a 60 °C durante aproximadamente 1-24 horas. Además, un compuesto de fórmula (I-c) también pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula
- 10 (III) mediante amidación con un haluro de ácido preparado a partir de un compuesto de fórmula (XII) usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, preferiblemente en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina y N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como DCM a una temperatura de aproximadamente 5 a 40 °C durante aproximadamente 1-24 horas.

<Esquema C>
{Quím. 6}



- 15 En la Etapa C-a, un compuesto de fórmula (XV) puede prepararse a partir de amina de fórmula (XIII) y un compuesto de fórmula (XIV) en disolventes adecuados tales como tolueno, THF, dioxano, éter dietílico, DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo, hexano, MeOH, y EtOH. La reacción puede realizarse en presencia de un reactivo de aditivos adecuado. Los ejemplos de tales reactivos de aditivos incluyen: pero sin limitación, isopropóxido de titanio (IV), etóxido de titanio (IV), tamices moleculares, sulfato de magnesio, sulfato de cobre (II), ácido clorhídrico, ácido acético, ácido p-
- 20 toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y ácido 10-canforsulfónico. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a 150 °C durante aproximadamente 30 minutos a 48 horas.

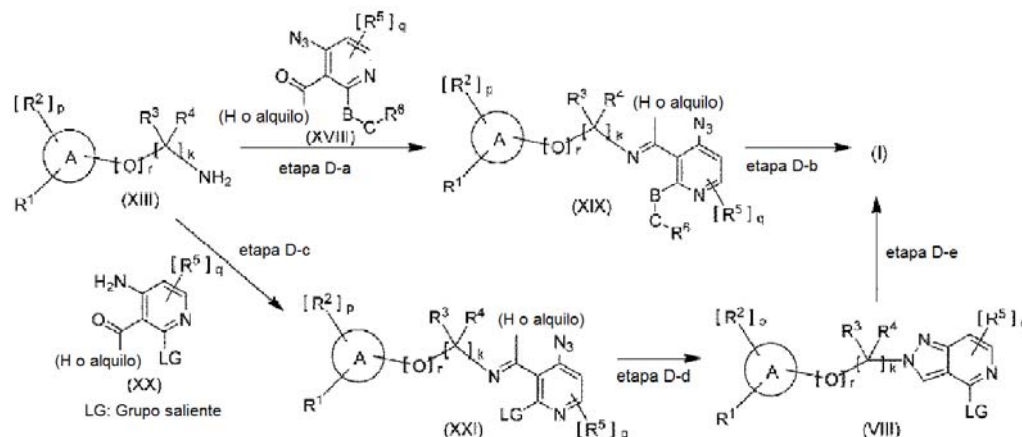
- 25 En la Etapa C-b, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XV) en presencia de un reactivo adecuado, tal como fosfito de trietilo y diacetato de yodobenceno en un disolvente inerte o sin un disolvente. Un disolvente preferido se selecciona de DMF, DMA, MeOH, EtOH, DCM, 1,2-dicloroetano, y tolueno. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a 150 °C durante aproximadamente 30 minutos a 48 horas.

- 30 En la Etapa C-c, un compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIII) y un compuesto de fórmula (XVI) como se ha descrito en la Etapa C-a.

En la Etapa C-d, un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVII) como se ha descrito en la Etapa C-b.

- 35 En la Etapa C-e, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VIII) de una manera similar a B-c, B-d, B-e, B-f, B-g, y B-h en el Esquema B.

<Esquema D>
{Quím. 7}



En la Etapa D-a, un compuesto de fórmula (XIX) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIII) y un compuesto de fórmula (XVIII) como se ha descrito en la Etapa C-a.

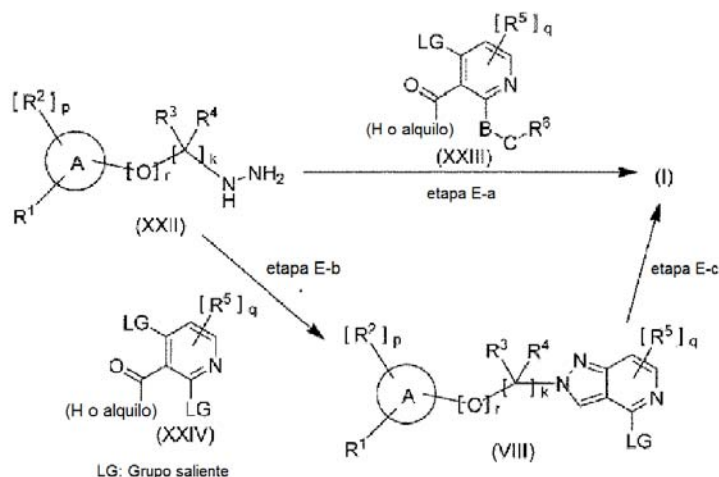
En la Etapa D-b, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX) con o sin un aditivo adecuado en un disolvente adecuado. Los ejemplos de aditivo adecuado incluyen, pero sin limitación, tales como yoduro de cobre (I)/N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina. Los ejemplos de un disolvente adecuado incluyen, pero sin limitación, tal como tolueno, 1,2-diclorobenceno, DMF, DMA, THF, 1,4-dioxano, DCM, y 1,2-dicloroetano. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20 a 180 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 48 horas.

En la Etapa D-c, un compuesto de fórmula (XXI) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIII) y un compuesto de fórmula (XX) como se ha descrito en la Etapa C-a.

En la Etapa D-d, un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXI) como se ha descrito en la Etapa D-b.

En la Etapa D-e, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VIII) de una manera similar a B-c, B-d, B-e, B-f, B-g, y B-h en el Esquema B.

<Esquema E>
{Quím. 8}



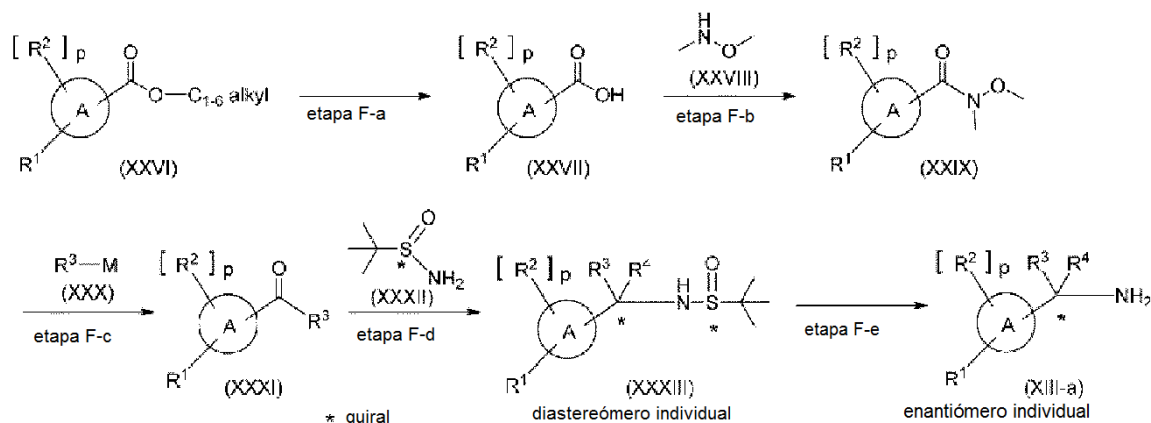
En la Etapa E-a, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXII) y un compuesto de fórmula (XXIII) en un disolvente orgánico adecuado. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen, pero sin limitación, tales como MeOH, EtOH, tolueno, THF, 1,4-dioxano, DMF, MeCN, 1,2-dicloroetano, y tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20 a 180 °C, más preferiblemente de aproximadamente 50 a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

En la Etapa E-b, un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXII) y un compuesto de fórmula (XXIV) como se ha descrito en la Etapa E-a.

En la Etapa E-c, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VIII) de una manera similar a B-c, B-d, B-e, B-f, B-g, y B-h en el Esquema B.

Las aminas intermedias clave de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante la siguiente ruta sintética general del Esquema F y G.

<Esquema F>
{Quím. 9}



Cuando el componente $-(O)_r-(CR^3R^4)_k-NH_2$ de fórmula (XIII) es $-(CR^3R^4)_k-NH_2$, un compuesto de fórmula (XIII-a) puede prepararse de acuerdo con el Esquema F y G.

En la Etapa F-a, un compuesto de fórmula (XXVII) puede prepararse por hidrólisis del compuesto de éster de fórmula (XXVI) como se ha descrito en la Etapa B-g.

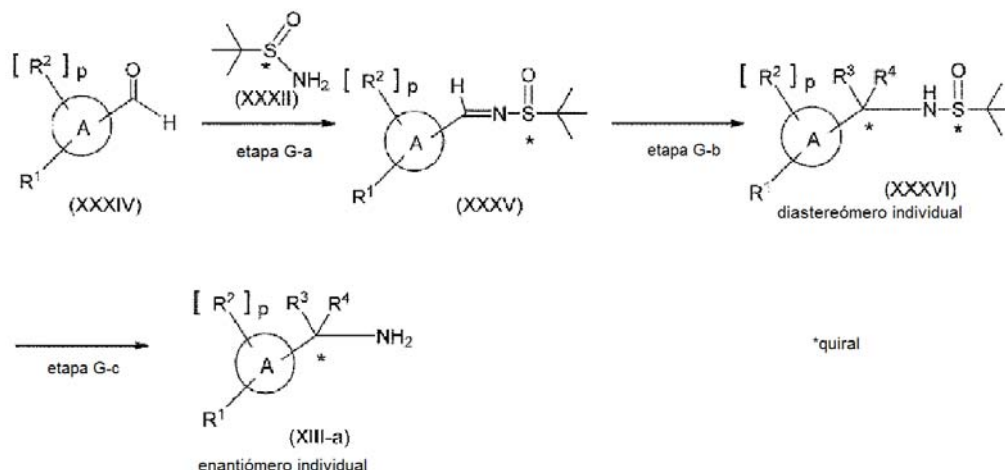
En la Etapa F-b, un compuesto de fórmula (XXIX) puede prepararse a partir del ácido de la fórmula (XXVII) y N,O-dimetilhidroxilamina (XXVIII) por amidación (formación de amida de Weinreb) como se ha descrito en la Etapa B-h.

En la Etapa F-c, un compuesto de fórmula (XXXI) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXIX) por tratamiento con un reactivo de metal alquilo adecuado (XXX) en un disolvente inerte. Los ejemplos de reactivo de metal alquilo adecuado incluyen, pero sin limitación, reactivos, tales como metil litio, etil litio, cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio y yoduro de metilmagnesio. Los ejemplos de disolvente inerte incluyen, pero sin limitación, disolventes tales como THF, éter dietílico, DME y 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -40 a 100 °C, más preferiblemente de aproximadamente 0 a 50 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

En la Etapa F-d, un compuesto de fórmula (XXXII) puede prepararse en forma de un diastereómero individual a partir de un compuesto de carbonilo de fórmula (XXXI) y una terc-butanulosfinamida quiral (XXXII) mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (Pure Appl. Chem., 75, 39-46, 2003; Tetrahedron Lett., 45, 6641-6643, 2004). En las siguientes secciones de intermedios y ejemplos, un nombre de compuesto de fórmula (XXXIII) se describe como un isómero (R) o (S), que representa la configuración de un átomo de azufre.

En la Etapa F-e, un compuesto de fórmula (XIII-a) puede prepararse en forma de un solo enantiómero a partir de un compuesto de fórmula (XXXIII) mediante el tratamiento con una condición ácida por los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (Pure Appl. Chem., 75, 39-46, 2003; Tetrahedron Lett., 45, 6641-6643, 2004).

<Esquema G>
{Quím. 10}



En la Etapa G-a, un compuesto de fórmula (XXXV) puede prepararse a partir del aldehído de fórmula (XXXIV) y terc-butanossulfonamida quiral (XXXII) mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (Pure Appl. Chem., 75, 39-46, 2003; Tetrahedron Lett., 45, 6641-6643, 2004).

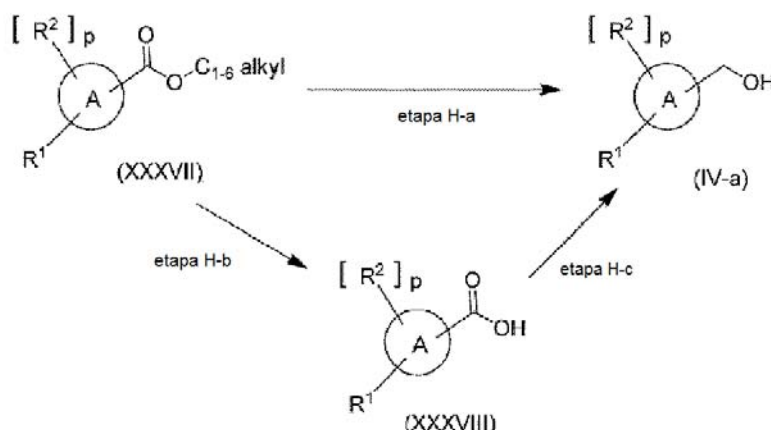
En la Etapa G-b, un compuesto de fórmula (XXXVI) puede prepararse en forma de un solo diastereómero a partir de una sulfinilimina quiral de fórmula (XXXV) y un reactivo metal alquilo o reactivo de hidruro mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (Pure Appl. Chem., 75, 39-46, 2003; Tetrahedron Lett., 45, 6641-6643, 2004). En las siguientes secciones de intermedios y ejemplos, un nombre de compuesto de fórmula (XXXVI) se describe como un isómero (R) o (S), que representa la configuración de un átomo de azufre.

En la Etapa G-c, un compuesto de fórmula (XIII-a) puede prepararse en forma de un solo enantiómero a partir de un compuesto de fórmula (XXXVI) mediante el tratamiento con una condición ácida por los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (Pure Appl. Chem., 75, 39-46, 2003; Tetrahedron Lett., 45, 6641-6643, 2004).

Cuando el componente $-(O)_r-(\text{CR}^3\text{R}^4)_k-\text{OH}$ de los alcoholes intermedios clave de fórmula (IV) es $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-\text{OH}$, un compuesto de fórmula (IV-a) puede prepararse mediante la siguiente ruta sintética general del Esquema H.

Los alcoholes intermedios clave de fórmula (IV-a) pueden prepararse mediante la siguiente ruta sintética general del Esquema H.

<Esquema H>
{Quím. 11}



En la Etapa H-a, un compuesto de fórmula (IV-a) puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula

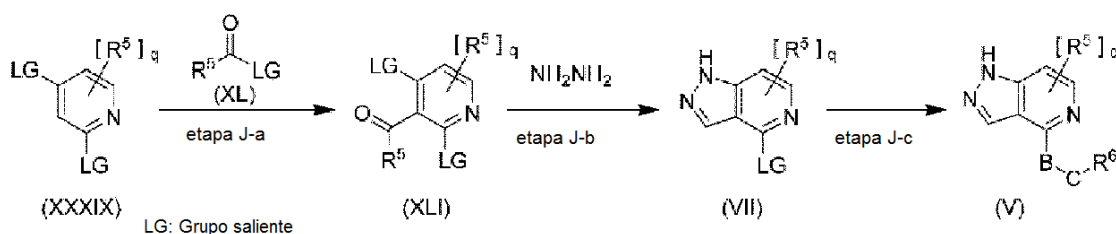
(XXXVII). La reducción puede realizarse en presencia de un agente de reducción adecuado en un disolvente inerte o sin disolvente. Un agente de reducción preferido se selecciona de, por ejemplo, pero sin limitación, tal como borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, complejo de borano e hidruro de diisobutilaluminio. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de aproximadamente -78 a 100 °C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente -70 a 60 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minuto a un día. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: THF; 1,4-dioxano; DMF; MeCN; alcoholes, tales como MeOH o EtOH, e hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono.

En la Etapa H-b, un compuesto de fórmula (XXXVIII) puede prepararse por la hidrólisis del compuesto de éster de fórmula (XXXVII) como se ha descrito en la Etapa B-g.

En la Etapa H-c, un compuesto de fórmula (IV-a) puede prepararse por la reducción del ácido carboxílico de fórmula (XXXVIII) como se ha descrito en la Etapa H-a.

La pirazolopiridina intermedia clave de fórmula (V) y (VII) puede prepararse por la siguiente ruta sintética general del Esquema J.

<Esquema J>
{Quím. 12}



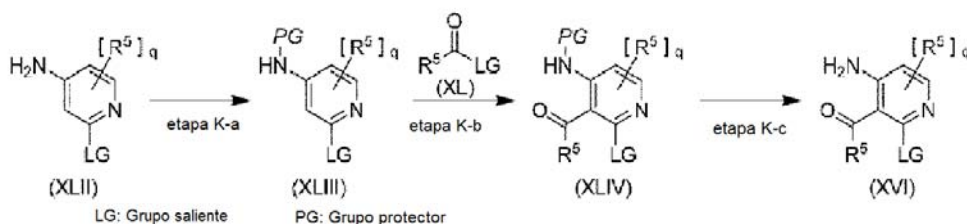
En la Etapa J-a, un compuesto de fórmula (XLI) puede prepararse por la metalación de un compuesto de fórmula (XXXIX) y el atrapamiento por un compuesto carbonilo de fórmula (XL). La metalación puede realizarse por una base tal como n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, y diisopropilamida de litio. Los ejemplos del compuesto carbonilo de fórmula (XL) incluyen, pero sin limitación, tal como DMF, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, y cloruro de benzoilo. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen disolventes, tales como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, y hexano. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -78 a 20 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

En la Etapa J-b, un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse a partir del compuesto carbonilo de fórmula (XLI) e hidrazina como se ha descrito en la Etapa E-a.

En la Etapa J-c, un compuesto de fórmula (V) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (VII) de una manera similar a B-c, B-d, B-e, B-f, B-g, y B-h en el Esquema B.

El intermedio clave de fórmula (XVI) puede prepararse por la siguiente ruta sintética general del Esquema K.

<Esquema K>
{Quím. 13}



En la Etapa K-a, un grupo protector puede introducirse por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (grupos protectores amino típicos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition" editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)).

- 5 En la Etapa K-b, un compuesto de fórmula (XLIV) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (XLIII) y un compuesto de fórmula (XL) como se ha descrito en la Etapa J-a.

En la Etapa K-c, un compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse por la desprotección de un compuesto de fórmula (XLIV) por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (grupos protectores amino típicos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition" editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)).

10 Todos los materiales de partida e intermedios en la siguientes síntesis pueden estar disponibles en el mercado u obtenerse por los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica, por lo demás indicado en la parte de síntesis de intermedios.

Parte de síntesis de intermedios

Los compuestos intermedios se preparan como se indica a continuación.

20 Intermedio-A1: (5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

25 A una mezcla agitada de hidruro sódico (9,28 g, 232 mmol, 60 % en aceite, se lava con hexano antes de su uso) en DMA (60 ml) se le añade 2,2,2-trifluoroetanol (6,68 ml, 93 mmol) a 0 °C y se agita a ta durante 20 minutos. A la mezcla se le añade una solución de ácido 6-fluoro-5-metilnicotínico (12,0 g, 77 mmol) en DMA (160 ml) a ta y la mezcla resultante se agita a 70 °C durante 6 horas y se continúa la agitación a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua (800 ml) y se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. El precipitado de color blanco se recoge por la filtración, se lava con agua y hexano, y se seca al vacío a 50 °C durante 3 horas para dar 15,1 g (rendimiento del 83 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

El símbolo "δ" se escribe "delta" en lo sucesivo en el presente documento.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,72 (1H, s), 8,10 (1H, s), 4,84 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,30 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 234 (M-H)⁻.

35 <Etapa 2>: (5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

A una solución agitada de ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (15,0 g, 63,8 mmol, Etapa-1) en THF (120 ml) se le añade en porciones hidruro de litio y aluminio (3,20 g, 84 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C. La suspensión resultante se filtra a través de una capa de Celite y se lava con EtOAc (100 ml x 4). El filtrado combinado se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, después se filtra y se concentra para dar 13,51 g (rendimiento del 96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,93 (1H, s), 7,51 (1H, s), 4,76 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,63 (2H, a), 2,24 (3H, s) (no se observa señal debido a OH), MS (ESI) m/z: 222 (M+H)⁺.

Intermedio-A2: (6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotínico

50 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 94 % (6,57 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-fluoro-5-metilnicotínico (5,00 g, 32,2 mmol) y 2,2-difluoroetanol (5,29 g, 64,5 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A1.

55 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13,09 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,42 (1H, tt, J = 54,3, 3,7 Hz), 4,66 (2H, td, J = 14,7, 3,7 Hz), 2,21 (3H, s), MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotinato de metilo

60 A una mezcla de ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotínico (3,19 g, 14,7 mmol, Etapa-1) y carbonato potásico (4,06 g, 29,4 mmol) en DMF (37 ml) se le añade yodometano (1,4 ml, 22 mmol), y la mezcla se agita a ta durante 1 hora. La mezcla se vierte sobre agua (300 ml), y la capa acuosa se extrae con EtOAc (300 ml). La capa orgánica separada se lava con agua (100 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (10:1-4:1) para dar 2,99 g (rendimiento del 88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,15 (1H, tt, J = 55,8, 4,4 Hz), 4,61 (2H, td, J = 13,2, 4,4 Hz), 3,91 (3H, s), 2,25 (3H, s), MS (ESI) m/z: 232 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (2,62 g, aceite incoloro) a partir de 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotinato de metilo (2,99 g, 12,9 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,14 (1H, tt, J = 55,8, 4,0 Hz), 4,62-4,49 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,80 (1H, t, J = 5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 204 (M+H)⁺.

Intermedio-A3: (5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

A una suspensión de hidruro sódico (5,00 g, 60 % en aceite, 125 mmol) en DMA se le añade 2,2,2-trifluoroetanol (5,8 ml, 94 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 20 minutos, ácido 5,6-dicloronicotínico (12,0 g, 62,5 mmol) se añade a la mezcla, y ésta se agita a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se vierte sobre ácido clorhídrico 0,3 M (700 ml). El precipitado de color formado se recoge por filtración y se lava con agua y hexano para dar 16,6 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Esto se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,15 (2H, c, J = 8,8 Hz), MS (ESI) m/z: 256 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: (5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

A una solución agitada de ácido 5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (5,00 g, 19,5 mmol, Etapa-1) en THF (50 ml) se le añade N,N'-carbonyldiimidazol (4,76 g, 29,3 mmol) a ta. Después de agitar a ta durante 2 horas, una solución de borohidruro sódico (3,70 g, 98,0 mmol) en agua (50 ml) se añade lentamente a la mezcla a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 minutos, se añade ácido clorhídrico 2 M (50 ml) a la mezcla a 0 °C. Después de 30 minutos, la mezcla se vierte cuidadosamente sobre una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Ésta se extrae con EtOAc (200 ml), y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (2:1) para dar 4,63 g (rendimiento del 98 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,82 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,66 (2H, s), MS (ESI) m/z: 242 (M+H)⁺.

Intermedio-A4: (5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metanol <Etapa-1>: ácido 5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 83 % (4,12 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 5,6-dicloronicotínico (4,00 g, 20,8 mmol) y 2,2-difluoroetanol de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 13,4 (1H, s a), 8,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,44 (1H, tt, J = 54,3, 3,3 Hz), 4,73 (2H, td, J = 15,0, 3,3 Hz), MS (ESI) m/z: 236 (M-H)⁻.

<Etapa 2>: 5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)nicotinato de metilo

A una solución de ácido 5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)nicotínico (1,5 g, 6,31 mmol, Etapa-1) en MeOH (100 ml) se le añade gota a gota cloruro de tionilo (1,38 ml, 18,9 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente, da 1,57 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,68 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,44 (1H, tt, J = 54,3, 3,3 Hz), 4,74 (2H, td, J = 14,7, 3,3 Hz), 3,86 (3H, s), MS (ESI) m/z: 252 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: (5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 62 % (0,87 g, aceite incoloro) a partir de 5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)nicotinato de metilo (1,57 g, 6,25 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,16 (1H, tt, J = 55,4, 4,4 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,60 (2H, td, J = 13,2, 4,0 Hz), no se observa una señal debido a OH, MS (ESI) m/z: 224 (M+H)⁺.

Intermedio-A5: (5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 2-cloro-5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

Una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (25,0 g, 119 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (17,1 ml, 238 mmol) e hidróxido sódico (14,3 g, 357 mmol) en agua (600 ml) se agita a 80 °C durante 40 horas. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico conc. (pH 2). El precipitado de color blanco resultante se recoge por filtración y se seca para dar 32,2 g del compuesto del título en bruto. Esto se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 274 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: ácido 5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

Una mezcla de ácido 2-cloro-5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (32,2 g, 118 mmol, Etapa-1), trietilamina (23 ml, 165 mmol) y Pd al 10 %-C (12,5 g) en EtOH se agita a ta durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después, la mezcla se filtra a través de una capa de Celite, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve en agua (300 ml), y la solución se acidifica por ácido clorhídrico conc. El precipitado de color blanco formado se recoge por filtración para dar 21,0 g (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 13,40 (1H, a), 8,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 10,3, 1,8 Hz), 5,16 (2H, c, J = 9,2 Hz), MS (ESI) m/z: 238 (M-H) $^-$.

<Etapa 3>: (5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 91 % (1,11 g, un aceite de color pardo) a partir de ácido 5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (1,29 g, 5,39 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) delta 7,88 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J = 9,9, 1,5 Hz), 4,84 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 1,76 (1H, m), MS (ESI) m/z: 226 (M+H) $^+$.

Intermedio-A6: (6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinato de metilo

Se añade terc-butóxido potásico (2,45 g, 21,9 mmol) a una solución de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (1,67 ml, 18,9 mmol) en THF (30 ml) y se agita durante 5 minutos. Después, se añade 6-cloronicotinato de metilo (2,5 g, 14,6 mmol) aquí y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para dar 2,21 g (rendimiento del 61 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Este material se usa para la siguiente reacción (Etapa 2) sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) delta 8,81 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,62 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,91 (3H, s), 2,63 (2H, m), MS (ESI) m/z: 250 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico

A una solución de 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinato de metilo (1,37 g, 5,50 mmol, Etapa-1) en MeOH (30 ml) se le añade hidróxido sódico 2 M (5 ml), y se agita durante 2 horas a 60 °C. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disuelve en agua (30 ml) y se acidifica con ácido clorhídrico conc. (pH 2). El precipitado de color blanco resultante se recoge por filtración y se seca para dar 1,11 g (rendimiento del 86 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) delta 8,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,65 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,65 (2H, m), MS (ESI) m/z: 236 (M+H) $^+$.

<Etapa 3>: (6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 91 % (858 mg, 4,25 mmol, un aceite de color pardo) a partir de ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico (1,00 g, 4,25 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) delta 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,64 (2H, s), 4,55 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,70-2,54 (2H, m), 1,67 (1H, s a), MS (ESI) m/z: 222 (M+H) $^+$.

Intermedio-A7: clorhidrato de 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanamina (enantiómero individual; antípoda del Intermedio-A27)

<Etapa-1>: N-metoxi-N,5-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

Una mezcla de ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (2,27 g, 9,67 mmol, Etapa-1 del Intermedio-A1), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,04 g, 10,64 mmol), HBTU (5,50 g, 14,51 mmol) y trietilamina (5,39 ml, 38,7 mmol) en DCM (30 ml) se agita a ta durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vierte en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (300 ml) y se extrae con DCM (500 ml). La capa orgánica se lava con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (300 ml x 2) y se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (4:1) para dar 2,03 g (rendimiento del 76 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) delta 8,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,86 (1H, m), 4,82 (2H, c, J = 8,4 Hz), 3,60 (3H, s), 3,38 (3H, s), 2,26 (3H, s), MS (ESI) m/z: 279 (M+H) $^+$.

<Etapa-2>: 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanona

A una solución de N-metoxi-N,5-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (2,03 g, 7,31 mmol, Etapa-1) en THF (25 ml) se le añade gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (1,12 M, 13,1 ml, 14,6 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 1,5 h, la reacción se interrumpe con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml), y la capa acuosa se extrae con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El sólido residual se lava con hexano para dar 1,47 g (rendimiento del 86 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,84 (2H, c, J = 8,4 Hz), 2,57 (3H, s), 2,27 (3H, s), MS (ESI) m/z: 234 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (R)-2-metil-N-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida (diastereómero individual)

A una mezcla de 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanona (1,47 g, 6,32 mmol, Etapa-2) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,15 g, 9,48 mmol) en THF (10 ml) se le añade etóxido de titanio (IV) (1,99 ml, 9,48 mmol), y la mezcla se agita a 70 °C durante 22 horas. Después de enfriar a 0 °C, a la mezcla se le añade borohidruro sódico (717 mg, 19,0 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se interrumpe con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml), y la capa acuosa se extrae con EtOAc (150 ml). La capa orgánica separada se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (4:1-1: 1,5) para dar 1,70 g (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,94 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,76 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,56-4,43 (1H, m), 3,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 2,24 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (9H, s), MS (ESI) m/z: 339 (M+H)⁺.

<Etapa-4>: clorhidrato de 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanamina (enantiómero individual; antípoda del Intermedio-A27)

Una mezcla de (R)-2-metil-N-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-propano-2-sulfinamida (diastereómero individual, Etapa-3) (1,70 g, 5,01 mmol) y HCl 8 M-MeOH (10 ml) se agita a ta durante 1 hora. Después de retirarse el disolvente, el sólido residual se cristaliza en EtOAc/hexano para dar 1,27 g (94 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,56 (2H, s a), 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,03 (2H, c, J = 9,2 Hz), 4,50-4,28 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 235 (M+H)⁺.

Intermedio-A8: (6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoropiridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: ácido 2-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoronicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 55 % (6,76 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (10,0 g, 47,6 mmol) y 2,2-difluoroetanol de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A5.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,10 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,17 (1H, tt, J = 55,0, 4,1 Hz), 4,68 (2H, td, J = 12,8, 4,1 Hz) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 256 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoronicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 55 % (2,1 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 2-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoronicotínico (4,5 g, 17,6 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A5.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 12,5, 2,2 Hz), 6,44 (1H, tt, J = 54,3, 3,3 Hz), 4,75 (2H, td, J = 15,0, 3,3 Hz) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 220 (M-H)⁻.

<Etapa-3>: 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoronicotinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 71 % (1,6 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoronicotínico (2,1 g, 9,7 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A4.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,59 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 11,1 Hz), 6,18 (1H, tt, J = 55,4, 4,0 Hz), 4,68 (2H, td, J = 13,2, 3,7 Hz), 3,94 (3H, s), MS (ESI) m/z: 236 (M+H)⁺.

<Etapa-4>: (6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoropiridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 88 % (1,24 g, un aceite incoloro) a partir de 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoronicotinato de metilo (1,6 g, 6,8 mmol, Etapa-3) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,87 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,16 (1H, tt, J = 55,4, 4,4 Hz), 4,66 (2H, d, J

= 5,9 Hz), 4,60 (2H, td, J = 13,2, 3,7 Hz) (no se observa una señal debido a OH), MS (ESI) m/z: 208 (M+H)⁺, 206 (M-H)⁻.

Intermedio-A9: (6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 78 % (12,6 g, un semi-sólido de color amarillo) a partir de ácido 6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotínico (1,29 g, 5,39 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,02 (1H, tt, J = 53,1, 4,6 Hz), 4,78-4,66 (4H, m), 1,69 (1H, t, J = 5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 240 (M+H)⁺.

Intermedio-A10: (6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinato de metilo

A una suspensión agitada de hidruro sódico (3,85 g, 96 mmol, 60 % en aceite) en DMA (120 ml) se le añade gota a gota 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (6,4 ml, 64 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añade gota a gota una solución de 6-cloronicotinato de metilo (5,5 g, 32 mmol) en DMA (40 ml) a 0 °C y la mezcla se agita durante 30 minutos a ta. Después, la mezcla se agita a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, se añade hidróxido sódico acuoso 2 M (pH de aproximadamente 6). La mezcla se extrae con n-hexano/EtOAc (1:2, 200 ml). La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de NH eluyendo con n-hexano/EtOAc (30:1) para dar 3,07 g (rendimiento del 34 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,90 (2H, t, J = 12,5 Hz), 3,93 (3H, s), MS (ESI) m/z: 286 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: (6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 83 % (2,31 g, un aceite de color pardo) a partir de 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinato de metilo (3,07 g, 10,8 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,13 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,84 (2H, t, J = 12,8 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,1 Hz), 1,73 (1H, t, J = 5,1 Hz), MS (ESI) m/z: 258 (M+H)⁺.

Intermedio-A11: clorhidrato de (+)-1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etanamina (enantiómero individual)

<Etapa-1>: 6-(2,2-difluoroetoxi)-N-metoxi-N,5-dimetilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 98 % (1,20 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotínico (1,02 g, 4,70 mmol, Etapa-1 del Intermedio-A2) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A7.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (1H, s a), 6,16 (1H, tt, J = 55,8, 4,4 Hz), 4,60 (2H, td, J = 13,2, 4,4 Hz), 3,58 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,25 (3H, s), MS (ESI) m/z: 261 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: 1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etanona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (0,99 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-(2,2-difluoroetoxi)-N-metoxi-N,5-dimetilnicotinamida (1,20 g, 4,61 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A7.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) delta 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,01-8,00 (1H, m), 6,16 (1H, tt, J = 55,4, 4,0 Hz), 4,63 (2H, td, J = 13,2, 4,0 Hz), 2,57 (3H, s), 2,26 (3H, s), MS (ESI) m/z: 216 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (R)-N-(1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (diastereómero individual)

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 82 % (1,22 g, aceite incoloro) a partir de 1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etanona (0,99 g, 4,61 mmol, Etapa-2) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A7.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,43 (1H, s a), 6,14 (1H, tt, J = 55,8, 4,4 Hz), 4,59-4,46 (3H, m), 3,32 (1H, s a), 2,22 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (9H, s), MS (ESI) m/z: 321 (M+H)⁺.

<Etapa-4>: clorhidrato de (+)-1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etanamina (enantiómero individual)

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 94 % (0,91 g, un sólido de color blanco) a partir de (R)-N-(1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (diastereómero individual) (1,22 g, 3,80 mmol, Etapa-3) de una manera similar a la Etapa-4 del Intermedio-A7. ¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) delta 8,58 (2H,

s a), 8,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82 (1H, s a), 6,40 (1H, tt, J = 54,7, 3,3 Hz), 4,60 (2H, td, J = 15,2, 3,3 Hz), 4,42-4,36 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,52 (3H, d, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 217 (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{25} = +3,09$ (c = 1,18, metanol)

Intermedio-A12: (6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: 6-(4-fluorofenoxi)-5-metilnicotinato de metilo

Una mezcla de 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (2,40 g, 14,2 mmol), 4-fluorofenol (2,39 g, 21,3 mmol) y carbonato potásico (3,92 g, 28,4 mmol) en DMF (45 ml) se agita a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtra a través de una capa de Celite y se aclara con EtOAc (200 ml). El filtrado se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (20:1) para dar 3,46 g (rendimiento del 93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,59 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,15-7,06 (4H, m), 3,90 (3H, s), 2,40 (3H, s), MS (ESI) m/z: 262 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: ácido 6-(4-fluorofenoxi)-5-metilnicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 91 % (2,98 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-(4-fluorofenoxi)-5-metilnicotinato de metilo (3,46 g, 13,2 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A6.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,18-7,06 (4H, m), 2,40 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 248 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 98 % (417 mg, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-(4-fluorofenoxi)-5-metilnicotínico (450 mg, 1,82 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,93 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,15-7,03 (4H, m), 4,62 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,36 (3H, s), 1,65 (1H, t, J = 5,5 Hz), MS (ESI) m/z: 234 (M+H)⁺.

Intermedio-A13: (5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: ácido 5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico

A una solución de hidruro sódico (0,844 g, 21,1 mmol) en THF (10 ml), se le añade 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (1,61 g, 14,1 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, y se agita durante 5 minutos. Después, se añade gota a gota 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (1,19 g, 7,04 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agita a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua (30 ml) y se agita durante una noche. Después de la eliminación del THF, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M (11 ml). El precipitado de color blanco resultante se recoge por filtración y se seca para dar 1,76 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este material se usa para la siguiente reacción (Etapa 2) sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 250 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: (5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 95 % (2,43 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico (2,71 g, 10,9 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) delta 7,94 (1H, s), 7,47 (1H, s), 4,62-4,54 (4H, m), 2,71-2,56 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,62 (1H, t, J = 5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 236 (M+H)⁺.

Intermedio-A14: (5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metanol

<Etapa 1>: Una mezcla de 6-cloro-4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina y 3-cloro-4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina (2:1)

A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroetanol (2,03 g, 20,2 mmol), DMF (20 ml) y THF (10 ml) se le añade cuidadosamente hidruro sódico al 60 % (0,78 g, 20,2 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 1 hora, esta solución se añade lentamente a una solución de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (3,00 g, 18,4 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agita a ta durante 1 hora. La mezcla se vierte sobre agua enfriada con hielo y se extrae con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lava con agua (200 ml x 2), y se seca sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (9:1) para dar 3,40 g de una mezcla del compuesto del título (rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS (ESI) m/z: 227 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo y 4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-cloro-4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina y 3-cloro-4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina (3,40 g, 15,0 mmol, Etapa 1), acetato de paladio (II) (0,34 g, 1,50 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,24 g, 3,00 mmol), trietilamina (6,27 ml, 45,0 mmol), DMF (40 ml) y EtOH (20 ml) se agita a 80 °C en una atmósfera de monóxido de carbono (1 atm) durante 20 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc (200 ml). Ésta se lava con agua (200 ml x 2), y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (8:1-5:1) para dar 2,15 g de 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo (rendimiento del 54 %, producto más polar) en forma de un sólido de color blanquecino y 0,63 g de 4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo (rendimiento del 16 %, producto menos polar) en forma de un aceite de color amarillo pálido. 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo (más polar)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,99 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,02 (2H, c, J = 8,1 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,36 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 265 (M+H)⁺. 4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo (menos polar) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,00 (1H, s), 4,99 (2H, c, J = 8,1 Hz), 4,49 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,58 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 265 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: (5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 30 % (373 mg, un aceite de color pardo) a partir de 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,7 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,31 (1H, s), 4,93 (2H, c, J = 8,1 Hz), 4,86 (2H, s), 2,31 (3H, s) (no se observa señal debido a OH), MS (ESI) m/z: 223 (M+H)⁺.

Intermedio-A15: (4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metanol

<Etapa 1>: 2-cloro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

A una mezcla de 6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (2,00 g, 13,9 mmol) y carbonato de cesio (6,81 g, 20,9 mmol) en DMF (40 ml) se le añade gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,56 g, 15,3 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 1 hora, la mezcla se vierte sobre agua (300 ml). La capa acuosa se extrae con EtOAc (300 ml). La capa orgánica separada se lava con agua (200 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (9:1) para dar 3,00 g (rendimiento del 95 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,90 (1H, s), 7,17 (1H, s), 4,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,28 (3H, s), MS (ESI) m/z: 226 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 90 % (3,14 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-cloro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (3,00 g, 13,3 mmol, etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,24 (1H, s), 8,00 (1H, s), 4,57-4,42 (4H, m), 2,35 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 264 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 72 % (913 mg, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de etilo (1,50 g, 5,7 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,09 (1H, s), 7,09 (1H, s), 4,68 (2H, d, J = 3,7 Hz), 4,44 (2H, c, J = 8,1 Hz), 3,44 (1H, s a), 2,30 (3H, s), MS (ESI) m/z: 222 (M+H)⁺.

Intermedio-A16: (3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanol

<Etapa-1>: ácido 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

A una solución agitada de ácido 4-hidroxi-3-metilbenzoico (10 g, 65,7 mmol) y carbonato de cesio (64,2 g, 197 mmol) en DMF (150 ml) se le añade trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (33,6 g, 145 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 10 minutos y después se agita a ta durante 2 días. A la mezcla se le añaden agua (150 ml) y gránulos de NaOH (15 g), y la mezcla resultante se agita durante 20 horas a ta. La mezcla se diluye con agua (100 ml), se lava con éter (100 ml x 2), y la capa de agua se acidifica con ácido clorhídrico conc. (pH 4) a 0 °C para dar un

sólido de color blanco. El sólido se recoge por filtración, se lava sucesivamente con agua y n-hexano, y se seca al vacío a 50 °C para dar 14,8 g (rendimiento del 96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,98-7,90 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,31 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 233 (M-H)⁺.

<Etapa 2>: (3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 80 % (5,26 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (7,00 g, 29,9 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,19-7,16 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,35 (2H, c, J = 8,7 Hz), 2,27 (3H, s) (no se observa señal debido a OH), MS (ESI) m/z: se observa ión positivo de una señal de fragmento 203.

Intermedio-A17: (4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)metanol

<Etapa 1>: 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoato de metilo

A una solución agitada de 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 9,0 mmol), 2,2-difluoroetanol (0,90 g, 10,8 mmol), trifenilfosfina (3,6 g, 13,5 mmol) en THF (40 ml) se le añade gota a gota azodicarboxilato de dietilo (4,9 ml, 10,8 mmol, solución al 40 % en tolueno) a 0 °C. La mezcla se agita a ta durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (18:1) para dar 1,9 g (rendimiento del 90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,90-7,85 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,13 (1H, tt, J = 54,9, 4,4 Hz), 4,24 (2H, td, J = 12,5, 3,7 Hz), 3,89 (3H, s), 2,27 (3H, s).

<Etapa 2>: (4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)metanol

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (712 mg, un aceite incoloro) a partir de 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoato de metilo (750 mg, 3,3 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,18-7,15 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,11 (1H, tt, J = 54,9, 4,2 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,19 (2H, tt, J = 13,0, 4,2 Hz), 2,25 (3H, s) (no se observa señal debido a OH).

Intermedio-A18: (5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (3,7 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-fluoro-5-metilnicotínico (2,0 g, 12,9 mmol) y 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-ol (3,4 g, 25,8 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A1. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,00 (1H, tt, J = 52,7, 3,7 Hz), 4,84 (2H, t, J = 12,5 Hz), 2,28 (3H, s), no se observa una señal debido a COOH, MS (ESI) m/z: 268 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: (5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 98 % (0,93 g, un aceite de color amarillo) a partir de ácido 5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotínico (1,00 g, 3,74 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,93 (1H, s), 7,57 (1H, s), 6,68 (1H, tt, J = 52,0, 5,9 Hz), 5,19 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,84 (2H, t, J = 13,9 Hz), 4,43 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,18 (3H, s), MS (ESI) m/z: 254 (M+H)⁺.

Intermedio-A19: (2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanol

<Etapa-1>: 2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)isonicotinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 83 % (2,42 g, un aceite incoloro) a partir de 2-hidroxi-6-metilisonicotinato de etilo (2,0 g, 11,0 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,82 g, 12,1 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A15.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) delta 7,36 (1H, s), 7,23 (1H, s), 4,78 (2H, c, J = 8,6 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,50 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 264 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: (2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 90 % (753 mg, un aceite incoloro) a partir de 2-metil-6-

(2,2,2-trifluoroetoxi)isonicotinato de etilo (1,00 g, 3,8 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 6,80 (1H, s), 6,66 (1H, s), 4,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,67 (2H, c, J = 5,9 Hz), 2,43 (3H, s), 1,81 (1H, t, J = 5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 222 (M+H)⁺.

Intermedio-A20: (1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 92 % (1,04 g, aceite incoloro) a partir de ácido 1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,2 g, 4,7 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,66 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,08-8,00 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,9 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,8 Hz), MS (ESI) m/z: 244 (M+H)⁺.

Intermedio-A21: (6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilnicotínico

A una suspensión de hidruro sódico (2,04 g, 60 % en aceite, 53,2 mmol) en THF (30 ml), se le añaden ciclopropilmetanol (3,84 g, 53,2 mmol) y 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (1,50 g, 8,9 mmol), y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. A continuación, se añaden una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (20 ml), EtOH (10 ml), y THF (10 ml), y la mezcla se agita a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla se acidifica por ácido clorhídrico 2 M (pH 4), y la capa acuosa se extrae con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar 1,72 g del compuesto del título (que contiene aprox. el 20 % de ácido 6-metoxi-5-metilnicotínico) en forma de un sólido de color blanco. Esto se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 206 (M-H)⁻.

<Etapa 2>: (6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 68 % (1,10 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilnicotínico (1,72 g, 8,30 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,92 (1H, s), 7,45 (1H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,15 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,22 (3H, s), 1,54 (1H, t, J = 5,9 Hz), 1,35-1,24 (1H, m), 0,62-0,55 (2H, m), 0,37-0,32 (2H, m), MS (ESI) m/z: 194 (M+H)⁺.

Intermedio-A22: (2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 54 % (1,79 g, aceite incoloro) a partir de 6-cloro-2-metoxinicotinato de metilo (2,5 g, 12,4 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (2,78 g, 24,8 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A6. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,79 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,87 (3H, s), MS (ESI) m/z: 266 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: (2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 74 % (1,19 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (1,79 g, 6,75 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,72 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,59 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,10 (1H, s a), MS (ESI) m/z: 238 (M+H)⁺.

Intermedio-A23: (6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metanol

<Etapa-1>: 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-6-metilpirazin-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 16,1 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (32,2 g, 322 mmol) y carbonato potásico (3,33 g, 24,1 mmol) en DMF (30 ml) se agita a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se retira por filtración y el filtrado se diluye con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lava con agua (100 ml x 3), se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo EtOAc para dar 3,91 g (rendimiento del 97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (ESI) m/z: 251 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: ácido 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 66 % (2,44 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo (3,91 g, 15,6 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A6.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 13,36 (1H, s a), 8,67 (1H, s), 5,11 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,48 (3H, s), MS (ESI) m/z: 235 (M-H) $^-$.

<Etapa 3>: (6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metanol

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (1,9 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxílico (2,0 g, 8,5 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 8,07 (1H, s), 5,46 (1H, t, J = 1,5 Hz), 5,08-4,99 (2H, m), 4,54 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,42 (3H, s), MS (ESI) m/z: 223 (M+H) $^+$

Intermedio-A24: (6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 87 % (2,14 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (1,80 g, 10,6 mmol) y 2,2-difluoropropan-1-ol (1,13 g, 11,7 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A21. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 8,56 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,64 (2H, t, J = 13,2 Hz), 2,22 (3H, s), 1,75 (3H, t, J = 19,1 Hz) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 230 (M-H) $^-$.

<Etapa 2>: (6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 93 % (1,31 g, un aceite incoloro) a partir de ácido 6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotínico (1,5 g, 6,5 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 7,91 (1H, s), 7,55 (1H, s), 5,17 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,54 (2H, t, J = 13,2 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,17 (3H, s), 1,73 (3H, t, J = 19,1 Hz), MS (ESI) m/z: 218 (M+H) $^+$

Intermedio-A25: (5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (1,00 g, 3,18 mmol), ácido ciclopropilborónico (821 mg, 9,6 mmol), acetato de paladio (II) (36 mg, 0,16 mmol), triciclohexilfosfina (solución al 15 % de tolueno, 595 mg, 0,32 mmol) y fosfato potásico (1,69 g, 7,96 mmol) en tolueno-agua (10:1, 11 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 12 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (20:1) para dar 854 mg (rendimiento del 97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) delta 8,59-8,57 (1H, m), 7,76-7,74 (1H, m), 4,90-4,79 (2H, m), 3,91 (3H, s), 2,12-2,06 (1H, m), 1,04-0,98 (2H, m), 0,78-0,74 (2H, m), MS (ESI) m/z: 276 (M+H) $^+$.

<Etapa-2>: (5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 86 % (657 mg, un sólido de color blanco) a partir de 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (850 mg, 3,09 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) delta 7,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,78 (2H, c, J = 8,0 Hz), 4,60 (2H, d, J = 5,9), 2,13-2,04 (1H, m), 1,71 (1H, s a), 1,02-0,95 (2H, m), 0,73-0,68 (2H, m) MS (ESI) m/z: 248 (M+H) $^+$.

Intermedio-A26: (6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: 6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metil nicotinato de metilo

Una mezcla de 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (800 mg, 4,73 mmol), 4-cloro-1H-pirazol (509 mg, 4,97 mmol) y carbonato de cesio (3,08 g, 9,46 mmol) en DMF (16 ml) agitada a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc (150 ml) y se lava con agua (100 ml x 3). La fase orgánica se filtra a través de gel de sílice, y el filtrado se concentra para dar 1,19 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl $_3$) delta 8,88 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,43 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,68 (1H, s), 3,97 (3H, s), 2,68 (3H, s), MS (ESI) m/z: 252 (M+H) $^+$.

<Etapa-2>: ácido 6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilnicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 80 % (904 mg, un sólido de color blanco) a partir de 6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilnicotinato de metilo (1,19 g, 4,7 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A6.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,81 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,99 (1H, s), 2,56 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 236 (M-H)⁺.

<Etapa-3>: (6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 96 % (791 mg, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilnicotínico (880 mg, 3,70 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,28 (1H, s a), 8,21 (1H, s), 7,70 (1H, s a), 7,65 (1H, s), 4,76 (2H, d, J = 5,3 Hz), 2,56 (3H, s), 1,93 (1H, t, J = 5,3 Hz), MS (ESI) m/z: 224 (M+H)⁺.

Intermedio-A27: clorhidrato de 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanamina (enantiómero individual; antípoda del Intermedio-A7)

<Etapa-1>: (S)-2-metil-N-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)propano - 2-sulfonamida (diastereómero individual)

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 83 % (0,79 g, aceite incoloro) a partir de 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanona (0,66 g, 2,81 mmol, Etapa-2 del Intermedio-A7) y (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A7. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,93 (1H, d, J = 1,84 Hz), 7,44 (1H, s), 4,76 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,54-4,46 (1H, m), 3,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 2,24 (3H, s), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (9H, s), MS (ESI) m/z: 339 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: clorhidrato de 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanamina (enantiómero individual; antípoda del Intermedio-A7)

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 88 % (0,56 g, un sólido de color blanco) a partir de (S)-2-metil-N-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)propano-2 -sulfonamida (diastereómero individual) (0,79 g, 2,33 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-4 del Intermedio-A7. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,41 (2H, s a), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,02 (2H, c, J = 9,2 Hz), 4,44-4,37 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 235 (M+H)⁺.

Intermedio-A28: (5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: ácido 5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 73 % (1,95 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (1,60 g, 9,46 mmol) y 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol (1,64 g, 11,4 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A21.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 12,98 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 8,01 (1H, s), 4,52-4,49 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 9,5 Hz), 3,98-3,95 (2H, m), 2,19 (3H, s), MS (ESI) m/z: 278 (M-H)

<Etapa 2>: (5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 85 % (0,97 g, aceite incoloro) a partir de ácido 5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)nicotínico (1,2 g, 4,3 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,89 (1H, s), 7,49 (1H, s), 5,12 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,41-4,38 (4H, m), 4,13 (2H, c, J = 9,5 Hz), 3,92 (2H, t, J = 4,4 Hz), 2,14 (3H, s), MS (ESI) m/z: 266 (M+H)⁺.

Intermedio-A29: (5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotínico

Una mezcla de 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (2,00 g, 11,8 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanamina (9,37 g, 95 mmol) en N-metilpirrolidona (24 ml) se agita a 220 °C durante 2,5 horas bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluye con MeOH (30 ml) y se añade una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (15 ml) a la mezcla. Después de agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se acidifica por ácido clorhídrico 2 M, y se extrae con EtOAc/hexano (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lava con agua (100 ml), se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se cristaliza en éter diisopropílico para dar 884 mg (32 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,49 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,17 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,35-4,21

(2H, m), 2,14 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 233 (M-H)⁻.

<Etapa-2>: (5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metanol

- 5 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 85 % (623 mg, un sólido de color blanco) a partir de ácido 5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotínico (780 mg, 3,3 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,99 (1H, s a), 7,36 (1H, s a), 4,56 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,46-4,30 (1H, m), 4,30-4,21 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,51 (1H, t, J = 5,5 Hz), MS (ESI) m/z: 221 (M+H)⁺.

10 Intermedio-A30: (3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol

<Etapa-1>: 3-metil-4-(trifluorometoxi)benzoato de etilo

- 15 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 88 % (1,72 g, un aceite incoloro) a partir de 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno (2,00 g, 7,84 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,95-7,88 (2H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 4,38 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,36 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz).

- 20 <Etapa-2>: (3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 93 % (620 mg, un aceite incoloro) a partir de 3-metil-4-(trifluorometoxi)benzoato de etilo (0,80 g, 3,22 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,35-7,15 (3H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,32 (3H, s), 1,74 (1H, t, J = 5,6 Hz).

25 Intermedio-A31: (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 87 % (816 mg, un aceite incoloro) a partir de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)isonicotínico (1,00 g, 4,5 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

- 30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,10 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,95 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,88 (1H, s), 4,77 (2H, c, J = 8,6 Hz), 4,72 (2H, d, J = 5,8 Hz), 1,91 (1H, t, J = 5,8 Hz), MS (ESI) m/z: 208 (M+H)⁺.

Intermedio-A32: (5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

- 35 <Etapa-1>: 5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (2,00 g, 6,37 mmol), ácido fenilborónico (932 mg, 7,64 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (368 mg, 0,32 mmol) y bicarbonato sódico (1,07 g, 12,7 mmol) en dioxano-agua (10:1, 22 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 18 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se vierte sobre agua (30 ml), y la capa acuosa se extrae con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (10:1) para dar 1,99 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,78 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,48-7,40 (3H, m), 4,88 (2H, c, J = 8,0 Hz), 3,95 (3H, s), MS (ESI) m/z: 312 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: (5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 73 % (1,26 g, un sólido de color blanco) a partir de 5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (1,90 g, 6,10 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

- 50 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,6-7,3 (5H, m), 4,83 (2H, c, J = 8,1 Hz), 4,72 (2H, s), 1,81 (1H, s a), MS (ESI) m/z: 284 (M+H)⁺.

Intermedio-A33: (1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metanol

- 55 <Etapa-1>: 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 88 % (1,14 g, un sólido de color blanco) a partir de 1-cloroisoquinolin-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,5 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A10.

- 60 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,77 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,87-7,81 (1H, m), 7,65 (1H, t, J = 8,1 Hz), 5,01 (2H, c, J = 8,1 Hz), 3,99 (3H, s), MS (ESI) m/z: 286 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: (1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metanol

- 65 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (0,88 g, un sólido de color blanco) a partir de 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-carboxilato de metilo (0,98 g, 3,4 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-

2 del Intermedio-A1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,97 (1H, s), 7,83-7,78 (1H, m), 7,68-7,60 (1H, m), 5,02 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,95 (2H, c, J = 8,4 Hz), 1,68 (1H, t, J = 5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 258 (M+H) $^+$.

5 Intermedio-A34: (5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanamina

<Etapa-1>: 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridina

10 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 95 % (4,14 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (3,0 g, 20,9 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (4,92 g, 23,0 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A15.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta, 7,89 (1H, s), 7,14 (1H, s), 6,11 (1H, tt, J = 54,3, 4,4 Hz), 4,26 (2H, td, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,26 (3H, s), MS (ESI) m/z: 208 (M+H) $^+$.

15 <Etapa 2>: 5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpicolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 87 % (4,24 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridina (4,14 g, 19,9 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta, 8,24 (1H, s), 7,99 (1H, s), 6,14 (1H, tt, J = 55,0, 4,4 Hz), 4,49-4,32 (4H, m), 2,32 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 246 (M+H) $^+$.

<Etapa 3>: (5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanol

25 Una mezcla de 5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpicolinato de etilo (2,0 g, 8,2 mmol, Etapa-2) y cloruro de calcio (3,62 g, 32,6 mmol) en THF-EtOH (1:1, 60 ml) se agita a ta durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C, y se le añade en porciones borohidruro sódico (771 mg, 20,4 mmol). Después de agitar durante 1 día, la reacción se interrumpe con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml), y la capa acuosa se extrae con DCM (200 ml x 2). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (10:1 después EtOAc solamente)

30 para dar 1,61 g (rendimiento del 97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,18 (1H, s), 7,26 (1H, s), 6,41 (1H, tt, J = 54,2, 3,7 Hz), 5,31 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,47-4,37 (4H, m), 2,21 (3H, s), MS (ESI) m/z: 204 (M+H)

35 <Etapa 4>: 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 74 % (720 mg, un sólido de color blanco) a partir de (5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanol (594 mg, 2,92 mmol, Etapa-3) y ftalimida (473 mg, 3,22 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17.

40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,05 (1H, s), 7,91-7,86 (2H, m), 7,78-7,70 (2H, m), 7,12 (1H, s) 6,08 (1H, tt, J = 54,9, 4,5 Hz), 4,93 (2H, s), 4,27-4,17 (2H, m), 2,23 (3H, s), MS (ESI) m/z: 333 (M+H) $^+$.

<Etapa 5>: (5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanamina

45 A una suspensión de 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (720 mg, 2,17 mmol, Etapa-4) en MeOH (30 ml) se le añade hidrazina hidrato (0,32 ml, 6,50 mmol), y la mezcla se agita a 60 °C durante 5 horas. Después de la eliminación del disolvente, al residuo se le añade una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (100 ml), y la capa acuosa se extrae con DCM (100 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra para dar 307 mg (rendimiento del 70 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

50 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,19 (1H, s), 7,25 (1H, s), 6,40 (1H, tt, J = 54,2, 3,6 Hz), 4,41 (td, 1H, J = 14,7 Hz, 3,6 Hz), 3,69 (2H, s), 2,19 (3H, s) (no se observa una señal debido a NH_2), MS (ESI) m/z: 203 (M+H) $^+$.

Intermedio-A35: (1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metanol

55 <Etapa-1>: 1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 99 % (1,01 g, un aceite de color pardo) a partir de 5-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (975 mg, 3,6 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A2.

60 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,52 (1H, s a), 7,40-7,34 (1H, m), 7,32-7,18 (2H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,09 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 288 (M+H) $^+$.

<Etapa-2>: (1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metanol

65 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (0,88 g, un sólido de color blanco) a partir de 1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (0,96 g, 3,3 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del

Intermedio-A1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,44 (1H, s), 7,35-7,24 (1H, m), 7,20-7,05 (1H, m), 6,47 (1H, s), 4,81 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,82 (3H, s), 1,63 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), MS (ESI) m/z : 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Intermedio-A36: (3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)metanol

<Etapa 1>: 3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo

10 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 98 % (2,0 g, un sólido de color blanco) a partir de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (1,5 g, 8,0 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,09 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,18 (1H, tt, $J = 54,9, 4,4$ Hz), 4,30 (2H, td, $J = 12,5, 4,4$ Hz), 3,91 (3H, s).

<Etapa 2>: (3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)metanol

15 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (860 mg, aceite incoloro transparente) a partir de 3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo (930 mg, 3,7 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,42 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,15 (1H, tt, $J = 54,9, 4,4$ Hz), 4,63 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,24 (2H, td, $J = 12,8, 4,4$ Hz), 1,75-1,65 (1H, m).

Intermedio-A37: clorhidrato de 5-(clorometil)-3-metil-2-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridina

<Etapa-1>: 3-metilpiridin-2,5-dicarboxilato de dietilo

25 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 72 % (2,05 g, un aceite de color amarillo) a partir de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (3,00 g, 12,0 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 9,10 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,21 (1H, s), 4,52-4,39 (4H, m), 2,62 (3H, s), 1,48-1,40 (6H, m), MS (ESI) m/z : 238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 <Etapa-2>: 6-(hidroximetil)-5-metilnicotinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 74 % (1,25 g, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 3-metilpiridin-2,5-dicarboxilato de dietilo (2,05 g, 8,6 mmol) de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A34.

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 9,02 (1H, s), 8,08 (1H, s), 4,74 (2H, s), 4,42 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 2,28 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 196 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa-3>: clorhidrato de 6-(clorometil)-5-metilnicotinato de etilo

40 A una solución de 6-(hidroximetil)-5-metilnicotinato de etilo (1,25 g, 6,40 mmol) en DCM (25 ml) se le añade cloruro de tionilo (0,93 ml, 12,8 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 1 hora, el disolvente se retira al vacío para dar 1,37 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z : 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45 <Etapa-4>: ácido 5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)nicotínico

A una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (3,84 g, 38,4 mmol) y carbonato de cesio (8,33 g, 25,6 mmol) en DMF (20 ml) se le añade clorhidrato de 6-(clorometil)-5-metilnicotinato de etilo (1,37 g, 6,39 mmol). Después de agitar a 40 °C durante 20 horas, una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (20 ml), agua (20 ml), THF (20 ml), y EtOH (20 ml) se añaden a la mezcla. Después de agitar a 60 °C durante 3 horas, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M (pH 4). El disolvente orgánico se retira por evaporación y la capa acuosa residual se extrae con EtOAc/hexano. La capa orgánica separada se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se cristaliza en hexano para dar 1,06 g (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,85 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,11 (1H, s), 4,84 (2H, s), 4,22-4,12 (2H, m), 2,40 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z : 248 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

<Etapa-5>: (5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metanol

60 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 86 % (843 mg, un aceite incoloro) a partir de ácido 5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)nicotínico (1,04 g, 4,17 mmol, Etapa-4) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,37 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 4,82 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,88 (2H, c, $J = 8,8$ Hz), 2,42 (3H, s), 2,21-2,02 (1H, m), MS (ESI) m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa-6>: clorhidrato de 5-(clorometil)-3-metil-2-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (830 mg, un sólido de color blanco) a partir de (5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metanol (693 mg, 2,95 mmol, Etapa-5) de una manera similar a la Etapa-3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,71 (1H, s), 8,23 (1H, s), 5,28 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 8,4 Hz), 2,63 (3H, s), MS (ESI) m/z: 254 (M+H)⁺.

Intermedio-A38: 2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 64 % (785 mg, un aceite incoloro) a partir de 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (1,00 g, 5,46 mmol) y etano-1,2-diol (678 mg, 10,9 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A10. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,22 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 9,5, 1,5 Hz), 4,62-4,59 (2H, m), 4,05-4,00 (2H, m), 2,49 (1H, t, J = 5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 226 (M+H)⁺.

Intermedio-A39: (5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metanol

<Etapa-1>: 2-bromo-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (2,11 g, un sólido de color amarillo) a partir de 6-bromo-4-metilpiridin-3-ol (1,20 g, 6,90 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (13,8 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A15. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,13 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 3,4 Hz), 4,46 (2H, t, J = 11,4 Hz), MS (ESI) m/z: 306 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: 5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 72 % (1,89 g, un sólido de color naranja pálido) a partir de 2-bromo-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridina (2,11 g, 6,9 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,47 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,6, 2,9 Hz), 4,60-4,40 (4H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 300 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 80 % (847 mg, un aceite incoloro) a partir de 5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinato de etilo (1,23 g, 4,10 mmol) de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A34.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,36-7,21 (2H, m), 4,74 (2H, d, J = 4,9 Hz), 4,49 (2H, t, J = 12,1 Hz), 3,34 (1H, t, J = 4,9 Hz), MS (ESI) m/z: 258 (M+H)⁺.

Intermedio-A40: (4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 82 % (464 mg, un aceite incoloro) a partir de ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoico (600 mg, 2,52 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,91 (1H, tt, J = 52,9, 2,9 Hz), 4,71 (2H, d, J = 5,7 Hz), 1,74 (1H, t, J = 5,7 Hz).

Intermedio-A41: (5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metanol

<Etapa-1>: 2-bromo-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (2,25 g, un sólido de color amarillo) a partir de 6-bromopiridin-3-ol (1,30 g, 7,47 mmol) y 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-ol (3,94 g, 14,9 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A15. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,12 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,03 (1H, tt, J = 52,7, 4,4 Hz), 4,40 (2H, t, J = 11,7 Hz), MS (ESI) m/z: 288 y 290 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 94 % (2,07 g, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 2-bromo-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina (2,25 g, 7,81 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,46 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,06 (1H, tt, J = 52,7, 4,4 Hz), 4,52-4,44 (4H, m), 1,45 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 282 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 91 % (717 mg, un sólido de color blanco) a partir de 5-

(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinato de etilo (923 mg, 3,28 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A34.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 8,29 (1H, s), 7,57-7,40 (2H, m), 6,70 (1H, tt, J = 52,0, 5,9 Hz), 5,37 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,68 (2H, t, J = 13,9 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 240 (M+H) $^+$.

Intermedio-A42: (5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 97 % (7,29 g, un sólido de color pardo pálido) a partir de ácido 5,6-dicloronicotínico (5,00 g, 26,0 mmol) y 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-ol (5,16 g, 39,1 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A3. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,77 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,08 (1H, tt, J = 52,8, 4,5 Hz), 4,88 (2H, t, J = 12,5 Hz) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 286 (M-H) $^-$.

<Etapa-2>: (5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 96 % (2,49 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotínico (2,49 g, 8,66 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,09 (1H, tt, J = 52,9, 4,8 Hz), 4,78 (2H, tt, J = 12,2, 1,5 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5,3 Hz), 1,80 (1H, t, J = 5,3 Hz), MS (ESI) m/z: 274 (M+H) $^+$.

Intermedio-A43: clorhidrato de 1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etanamina (enantiómero individual)

<Etapa 1>: ácido 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 92 % (2,72 g, un sólido de color blanco) a partir de 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de etilo (3,30 g, 12,5 mmol, Etapa-2 del Intermedio-A15) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A6.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,12 (1H, s), 8,09 (1H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,39 (3H, s), no se observa una señal debido a COOH, MS (ESI) m/z: 236 (M+H) $^+$, 234 (M-H) $^-$.

<Etapa-2>: N-metoxi-N,4-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (1,6 g, un sólido de color blanquecino) a partir de ácido 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (1,0 g, 4,3 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A7.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , se añade 1 gota de DMSO- d_6) delta 8,14 (1H, s), 7,58 (1H, s a), 4,51 (2H, c, J = 8,1 Hz), 3,76 (3H, s), 3,41 (3H, s), 2,32 (3H, s), MS (ESI) m/z: 279 (M+H) $^+$.

<Etapa-3>: 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinaldehído

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 95 % (1,2 g, un sólido de color pardo pálido) a partir de N-metoxi-N,4-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (1,6 g, 5,8 mmol, Etapa-2) e hidruro de litio y aluminio (80 mg, 2,9 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 9,98 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,85 (1H, s), 4,57 (2H, c, J = 8,1 Hz), 2,36 (3H, s), MS (ESI) m/z: 220 (M+H) $^+$.

<Etapa-4>: (R,E)-2-metil-N-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metileno)propano-2-sulfinamida (enantiómero individual)

Una mezcla de 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinaldehído (1,6 g, 7,3 mmol, Etapa-3), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,33 g, 11,0 mmol) y tetraóxido de titanio (2,50 g, 11,0 mmol) en THF (30 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 2 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añaden agua (30 ml) y EtOAc (80 ml) a la mezcla y ésta se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (4:1-2:1) para dar 1,14 g (rendimiento del 48 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,62 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,88 (1H, s), 4,53 (2H, c, J = 8,0 Hz), 2,36 (3H, s), 1,28 (9H, s), MS (ESI) m/z: 323 (M+H) $^+$.

<Etapa-5>: (R)-2-metil-N-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)propano-2-sulfinamida (diastereómero individual)

A una solución de (R,E)-2-metil-N-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metileno)propano-2-sulfinamida (1,1 g, 3,4 mmol, Etapa-4) en DCM (50 ml) se le añade gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en THF

(0,97 M, 7,0 ml, 6,8 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, la reacción se interrumpe con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La capa acuosa se extrae con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lava con agua (100 ml), se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (1:3) para dar 1,09 g

(rendimiento del 94 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,08 (1H, s), 7,12 (1H, s), 4,65 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,54-4,46 (1H, m), 4,42 (2H, c, J = 7,9 Hz), 2,28 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,25 (9H, s), MS (ESI) m/z: 337 (M-H)⁺.

<Etapa-6>: clorhidrato de 1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etanamina (enantiómero individual)

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (1,1 g, un sólido de color blanco) a partir de (R)-2-metil-N-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)propano-2-sulfonamida (1,1 g, 3,3 mmol, Etapa-5) de una manera similar a la Etapa-4 del Intermedio-A7.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,42 (2H, s a), 8,38 (1H, s), 7,43 (1H, s), 4,95 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,50-4,38 (1H, m), 2,22 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 235 (M+H)⁺.

Intermedio-A44: (5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: 6-cloro-5-metilnicotinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 93 % (2,02 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-cloro-5-metilnicotínico (2,00 g, 11,7 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A2. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,83 (1H, s, J = 2,2 Hz), 8,16 (1H, s), 3,95 (3H, s), 2,44 (3H, s), MS (ESI) m/z: 186 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinato de metilo

A una suspensión de polvo de cinc (2,49 g, 38,1 mmol) en THF (15 ml), se le añaden 1,2-dibromoetano (0,21 g, 1,1 mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,12 g, 1,1 mmol). Después de agitar a ta durante 20 minutos, se le añade 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (6,10 g, 27,2 mmol) y la mezcla se agita a 55 °C durante 1 hora para dar una solución de yoduro de (3,3,3-trifluoropropil)cinc en THF. A una mezcla de 6-cloro-5-metilnicotinato de metilo (2,02 g, 10,9 mmol, Etapa 1) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,01 g, 0,87 mmol) en DMF (15 ml) se le añade el reactivo de cinc y la mezcla se agita a 55 °C durante 12 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se vierte sobre agua (100 ml), y la capa acuosa se extrae con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (5:1 a únicamente EtOAc) para dar 2,32 g (rendimiento del 86 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,97 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,5 Hz), 3,94 (3H, s), 3,10-3,04 (2H, m), 2,76-2,62 (2H, m), 2,38 (3H, s). MS (ESI) m/z: 248 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: (5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (1,16 g, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinato de metilo (1,30 g, 5,26 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,31 (1H, s), 7,49 (1H, s), 4,67 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,03-2,98 (2H, m), 2,68-2,51 (2H, m), 2,33 (4H, s), MS (ESI) m/z: 220 (M+H)⁺.

Intermedio-A45: (4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metanol

<Etapa-1>: 2-cloro-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (3,64 g, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (3,00 g, 20,9 mmol) y 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (5,72 g, 50,1 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio- A17.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,87 (1H, s), 7,12 (1H, s), 4,27 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,78-2,59 (2H, m), 2,22 (3H, s), MS (ESI) m/z: 240 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 93 % (3,92 g, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 2-cloro-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridina (3,64 g, 15,2 mmol, Etapa 1) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio A14.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,24 (1H, s), 7,97 (1H, s), 4,49-4,36 (4H, m), 2,78-2,62 (2H, m), 2,29 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 278 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: (4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 93 % (807 mg, un sólido de color blanco) a partir de 4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinato de etilo (1,0 g, 3,6 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A34.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 8,16 (1H, s), 7,26 (1H, s), 5,28 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,45 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,30 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,89-2,74 (2H, m), 2,17 (3H, s), MS (ESI) m/z: 236 (M+H) $^+$.

Intermedio-A46: (5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa 1>: ácido 5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 85 % (1,12 g, un aceite incoloro) a partir de ácido 5,6-dicloronicotínico (1,00 g, 5,21 mmol) y 2,2-difluoropropan-1-ol (0,50 g, 5,21 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,64 (2H, t, J = 11,7 Hz), 1,80 (3H, t, J = 18,3 Hz) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 252 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: (5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 73 % (689 mg, un aceite incoloro) a partir de ácido 5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotínico (1,00 g, 3,97 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,00 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,65 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,55 (2H, d, J = 11,7 Hz), 1,78 (3H, t, J = 19,1 Hz), 1,6-1,5 (1H, m), MS (ESI) m/z: 238 (M+H) $^+$.

Intermedio-A47: (5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

<Etapa-1>: ácido 5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,72 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,78-2,63 (2H, m) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 270 (M+H) $^+$.

<Etapa-2>: (5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metanol

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,00 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,75-4,55 (4H, m), 2,76-2,56 (2H, m), 1,80 (1H, s a), MS (ESI) m/z: 256 (M+H) $^+$.

Intermedio-A48: 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanol

A una solución de 1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanona (3,41 g, 14,6 mmol, Etapa-2 del Intermedio-A7) en MeOH (70 ml) se le añade borohidruro sódico (1,11 g, 29,2 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agita a ta durante 3 horas. A continuación, la reacción se interrumpe con agua, y la mezcla se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se extrae con EtOAc, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 3,39 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,93 (1H, s), 7,52 (1H, s), 4,93-4,83 (1H, m), 4,76 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,24 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 236 (M+H) $^+$.

Intermedio-A49: clorhidrato de (4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metanamina

<Etapa 1>: 2-cloro-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina

A una mezcla de 6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (5,00 g, 34,8 mmol) y carbonato de cesio (34,0 g, 104 mmol) en DMF (140 ml) se le añade 1,1,2,2-tetrafluoro-3-yodopropano (16,9 g, 69,7 mmol), y la mezcla se agita a 90 deg durante 19 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se vierte en agua (500 ml), y la capa acuosa se extrae con EtOAc/hexano (3:1,500 ml). La capa orgánica separada se lava con agua (300 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (20:1-4:1) para dar 7,97 g (rendimiento del 89 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,91 (1H, s), 7,16 (1H, s), 6,02 (1H, tt, J = 53,1, 4,0 Hz), 4,43 (2H, t, J = 11,7 Hz), 2,26 (3H, s), MS (ESI) m/z: 258 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: 4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 90 % (5,55 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-cloro-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina (5,39 g, 20,9 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,26 (1H, s), 8,00 (1H, s), 6,04 (1H, tt, J = 53,1, 4,0 Hz), 4,60-4,35 (4H, m), 2,32 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), MS (ESI) m/z: 296 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 80 % (1,36 g, un aceite incoloro) a partir de 4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinato de etilo (2,00 g, 6,77 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A34.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,10 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,05 (1H, tt, J = 53,0, 4,4 Hz), 4,68 (2H, s), 4,45 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,58 (1H, s a), 2,28 (3H, s), MS (ESI) m/z: 254 (M+H)⁺.

<Etapa-4>: 2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 82 % (1,70 g, un sólido de color blanco) a partir de (4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metanol (1,36 g, 5,39 mmol, Etapa-3) y ftalimida (873 mg, 5,93 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,06 (1H, s), 7,93-7,83 (2H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,14 (1H, s), 6,02 (1H, tt, J = 53,1, 4,4 Hz), 4,93 (2H, s), 4,39 (2H, t, J = 11,7 Hz), 2,28 (3H, s), MS (ESI) m/z: 383 (M+H)⁺.

<Etapa-5>: clorhidrato de (4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metanamina

El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (1,35 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (1,70 g, 4,44 mmol, Etapa-4) de una manera similar a la Etapa-5 del Intermedio-A34.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,45 (3H, s a), 8,41 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,74 (1H, tt, J = 51,6, 5,5 Hz), 4,80 (2H, t, J = 13,2 Hz), 4,15-4,03 (2H, m), 2,25 (3H, s), MS (ESI) m/z: 253 (M+H)⁺.

Intermedio-A50: clorhidrato de (5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metanamina

<Etapa 1>: ácido 5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 98 % (4,65 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 5,6-dicloronicotínico (4,00 g, 20,8 mmol) y ciclopropilmetanol (2,25 g, 31,3 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A3.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,63 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,28 (2H, d, J = 7,3 Hz), 1,38-1,20 (1H, m), 0,63-0,54 (2H, m), 0,42-0,34 (2H, m) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 226 (M-H)⁻.

<Etapa-2>: (5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 80 % (1,50 g, un aceite incoloro) a partir de ácido 5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)nicotínico (2,00 g, 8,79 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,98 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,22 (2H, d, J = 7,0 Hz), 1,71 (1H, t, J = 5,6 Hz), 1,42-1,20 (1H, m), 0,66-0,51 (2H, m), 0,47-0,33 (2H, m), MS (ESI) m/z: 214 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 74 % (1,79 g, un sólido de color blanco) a partir de (5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metanol (1,50 g, 7,00 mmol, Etapa-2) y ftalimida (1,13 g, 7,70 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,90-7,80 (2H, m), 7,76-7,70 (3H, m), 4,76 (2H, s), 4,19 (2H, d, J = 7,4 Hz), 1,35-1,24 (1H, m), 0,69-0,50 (2H, m), 0,43-0,31 (2H, m), MS (ESI) m/z: 343 (M+H)⁺.

<Etapa-4>: clorhidrato de (5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metanamina

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 86 % (1,12 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona (1,79 g, 5,23 mmol, Etapa-3) de una manera similar a la Etapa-5 del Intermedio-A34. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,33 (3H, s a), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,05-3,94 (2H, m), 1,32-1,20 (1H, m), 0,61-0,51 (2H, m), 0,39-0,31 (2H, m), MS (ESI) m/z: 213 (M+H)⁺.

Intermedio-A51: clorhidrato de 1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etanamina (enantiómero individual) (antípoda del Intermedio-A43)

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Intermedio-A43 usando (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida en lugar de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida.

Intermedio-A52: clorhidrato de (3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanamina <Etapa-1>: (3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 69 % (767 mg, un aceite incoloro) a partir de ácido 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (1,18 g, 4,63 mmol) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,26-7,22 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,41 (2H, c, J = 8,1 Hz), 1,71 (1H, t, J = 5,5 Hz).

<Etapa 2>: 2-(3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)isoindolin-1,3-diona

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 77 % (894 mg, un sólido de color blanco) a partir de (3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanol (760 mg, 3,16 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,89-7,73 (2H, m), 7,74-7,71 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,2 Hz) 7,33 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,78 (2H, s), 4,36 (2H, c, J = 8,1 Hz).

<Etapa 3>: clorhidrato de (3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanamina

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 89 % (593 mg, un sólido de color blanquecino) a partir de 2-(3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)isoindolin-1,3-diona (890 mg, 2,41 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-5 del Intermedio-A34. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,47 (3H, s a), 7,68 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,91 (2H, c, J = 8,8 Hz), 3,98 (2H, d, J = 5,1 Hz), MS (ESI) m/z: se observa ión positivo de una señal de fragmento 223.

Intermedio-A53: clorhidrato de (6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metanamina <Etapa-1>: ácido 6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 69 % (4,26 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (4,00 g, 23,7 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A21. ^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) delta 8,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 8,0, 5,1 Hz), 7,06 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,43 (2H, s), 2,24 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 260 (M-H) $^-$.

<Etapa-2>: (6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 91 % (1,30 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotínico (1,50 g, 5,74 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,96 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,51-7,38 (3H, m), 7,12-7,01 (2H, m), 5,37 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 2,2 Hz), 2,23 (3H, s), 1,68 (1H, s a), MS (ESI) m/z: 248 (M+H) $^+$.

<Etapa-3>: 2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 74 % (1,46 g, un sólido de color blanco) a partir de (6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metanol (1,30 g, 5,25 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,83-7,70 (2H, m), 7,68-7,60 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,38-7,30 (2H, m), 7,02-6,90 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,68 (2H, s), 2,11 (3H, s), MS (ESI) m/z: 377 (M+H) $^+$.

<Etapa-4>: clorhidrato de (6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metanamina

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 92 % (1,01 g, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona (1,46 g, 3,88 mmol, Etapa-3) de una manera similar a la Etapa-5 del Intermedio-A34.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,24 (3H, s a), 8,07 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55-7,43 (2H, m), 7,26-7,15 (2H, m), 5,38 (2H, s), 3,99-3,90 (2H, m), 2,19 (3H, s), MS (ESI) m/z: 247 (M+H) $^+$.

Intermedio-A54: clorhidrato de (6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metanamina

<Etapa 1>: ácido 6-ciclobutoxi-5-metilnicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 88 % (1,18 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-fluoro-5-metilnicotínico (1,00 g, 6,45 mmol) y ciclobutanol (837 mg, 11,6 mmol) de una manera similar a la Etapa-1

del Intermedio-A1.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 8,50 (1H, s), 7,97 (1H, s), 5,21 (1H, quintuplete, $J = 7,3$ Hz), 2,48-2,35 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,15-1,99 (2H, m), 1,84-1,57 (2H, m) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z : 208 (M+H) $^+$.

5

<Etapa-2>: (6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 87 % (2,22 g, un sólido de color blanco) a partir de ácido 6-ciclobutoxi-5-metilnicotínico (2,74 g, 13,2 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,91 (1H, s), 7,43 (1H, s), 5,21 (1H, quintuplete, $J = 7,3$ Hz), 4,57 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 2,58-2,41 (2H, m), 2,32-2,04 (3H, m), 2,19 (3H, s), 1,91-1,58 (2H, m), MS (ESI) m/z : 194 (M+H) $^+$.

<Etapa-3>: 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona

15 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 83 % (3,07 g, un sólido de color blanco) a partir de (6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metanol (2,22 g, 11,5 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,05 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,92-7,78 (2H, m), 7,74-7,68 (2H, m), 7,46 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,17 (1H, quintuplete, $J = 7,3$ Hz), 4,73 (2H, s), 2,49-2,36 (2H, m), 2,20-2,00 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,86-1,56 (2H, m), MS (ESI) m/z : 323 (M+H) $^+$.

<Etapa-4>: clorhidrato de (6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metanamina

25 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 96 % (2,10 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)isoindolin-1,3-diona (3,07 g, 9,52 mmol, Etapa-3) de una manera similar a la Etapa-5 del Intermedio-A34.

30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 8,21 (3H, s a), 8,02 (1H, s), 7,65 (1H, s), 5,15 (1H, quintuplete, $J = 7,0$ Hz), 4,00-3,88 (2H, m), 2,48-2,33 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,11-1,95 (2H, m), 1,84-1,55 (2H, m), MS (ESI) m/z : 193 (M+H) $^+$.

Intermedio-A55: clorhidrato de (5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanamina

<Etapa-1>: 2-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridina

35 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 86 % (3,57 g, un aceite incoloro) a partir de 6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (3,00 g, 20,9 mmol) y (bromometil)ciclopropano (3,39 g, 25,1 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A15. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,84 (1H, s), 7,10 (1H, s), 3,88 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,25 (3H, s), 1,37-1,22 (1H, m), 0,72-0,62 (2H, m), 0,43-0,33 (2H, m), MS (ESI) m/z : 198 (M+H) $^+$.

40 <Etapa 2>: 5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpicolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 52 % (2,21 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridina (3,57 g, 18,1 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,21 (1H, s), 7,95 (1H, s), 4,44 (2H, c, $J = 6,6$ Hz), 3,99 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,31 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,39-1,23 (1H, m), 0,72-0,63 (2H, m), 0,45-0,36 (2H, m), MS (ESI) m/z : 236 (M+H) $^+$.

<Etapa-3>: (5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanol

50 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 73 % (597 mg, un aceite incoloro) a partir de 5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpicolinato de etilo (1,00 g, 4,25 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A34.

55 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,05 (1H, s), 7,03 (1H, s), 4,62 (2H, s), 3,90 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,27 (3H, s), 1,35-1,20 (1H, m), 0,69-0,60 (2H, m), 0,41-0,32 (2H, m), MS (ESI) m/z : 194 (M+H) $^+$.

<Etapa-4>: 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

60 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 77 % (767 mg, un sólido de color blanco) a partir de (5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanol (597 mg, 3,09 mmol, Etapa-3) y ftalimida (500 mg, 3,40 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,03 (1H, s), 7,90-7,82 (2H, m), 7,78-7,65 (2H, m), 7,09 (1H, s), 4,91 (2H, s), 3,85 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,22 (3H, s), 1,39-1,18 (1H, m), 0,68-0,55 (2H, m), 0,38-0,28 (2H, m), MS (ESI) m/z : 323 (M+H) $^+$.

<Etapa-5>: clorhidrato de (5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanamina

65 El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (581 mg, un sólido de color blanco) a partir de 2-((5-

(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (767 mg, 2,38 mmol, Etapa-4) de una manera similar a la Etapa-5 del Intermedio-A34.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,39 (3H, s a), 8,27 (1H, s), 7,43 (1H, s), 4,18-4,01 (2H, m), 4,00 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,24 (3H, s), 1,30-1,19 (1H, m), 0,64-0,53 (2H, m), 0,41-0,30 (2H, m), MS (ESI) m/z: 193 (M+H)⁺.

Intermedio-A56: (5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metanol

<Etapa 1>: Una mezcla de 6-cloro-4-metil-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazina y 3-cloro-4-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazina (aprox. 1,5:1)

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 85 % (5,42 g, un aceite incoloro) a partir de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (4,00 g, 24,5 mmol) y 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-ol (3,56 g, 27,0 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A14. MS (ESI) m/z: 259 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 27 % (1,66 g, un sólido de color amarillo) a partir de una mezcla de 6-cloro-4-metil-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazina y 3-cloro-4-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazina (aprox. 1,5:1) (5,40 g, 20,9 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,99 (1H, s), 6,02 (1H, tt, J = 53,1, 3,7 Hz), 5,04 (2H, t, J = 12,5 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,34 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 297 (M+H)⁺. <Etapa-3>: ácido 5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-carboxílico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (909 mg, un sólido de color blanco) a partir de una mezcla de 5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-carboxilato de etilo (980 mg, 3,31 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A5.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,00 (1H, s), 6,75 (1H, tt, J = 51,2, 5,1 Hz), 5,01 (2H, t, J = 13,1 Hz), 2,26 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 267 (M-H)⁻.

<Etapa-4>: (5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 88 % (670 mg, un sólido de color blanco) a partir de ácido 5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-carboxílico (800 mg, 2,98 mmol, Etapa-3) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A3. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,32 (1H, s), 6,00 (1H, tt, J = 52,7, 3,7 Hz), 4,91 (2H, t, J = 12,4 Hz), 4,85 (2H, s), 3,62 (1H, s a), 2,28 (3H, s), MS (ESI) m/z: 255 (M+H)⁺.

Intermedio-A57: clorhidrato de (5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanamina <Etapa-1>: 2-cloro-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridina

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 98 % (4,52 g, un aceite de color amarillo pálido) a partir de 6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (3,00 g, 20,9 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoropropilo (11,9 g, 52,2 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A15.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) delta 7,88 (1H, s), 7,14 (1H, s), 4,18 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,27 (3H, s), 1,80 (3H, t, J = 18,5 Hz), MS (ESI) m/z: 222 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 92 % (5,35 g, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 2-cloro-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridina (4,99 g, 22,5 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,23 (1H, s), 7,99 (1H, s), 4,46 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,28 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,33 (3H, s), 1,81 (3H, t, J = 19,1 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 260 (M+H)⁺.

<Etapa-3>: (5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanol

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 62 % (1,05 g, un aceite incoloro) a partir de 5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinato de etilo (2,00 g, 7,71 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A34.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,07 (1H, s), 7,07 (1H, s), 4,68 (2H, s), 4,20 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,28 (3H, s), 1,81 (3H, t, J = 18,7 Hz) (no se observa señal debido a OH), MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺.

<Etapa-4>: 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 34 % (1,05 g, un sólido de color blanco) a partir de (5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanol (1,05 g, 4,81 mmol, Etapa-3) y ftalimida (779 mg, 4,81 mmol) de una

manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 8,04 (1H, s), 7,92-7,83 (2H, m), 7,79-7,70 (2H, m), 7,13 (1H, s), 4,93 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,24 (3H, s), 1,77 (3H, t, J = 18,7 Hz), MS (ESI) m/z: 347 (M+H)⁺.

5 <Etapa-5>: clorhidrato de (5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metanamina

El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (1,35 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (1,70 g, 4,44 mmol, Etapa-4) de una manera similar a la Etapa-5 del Intermedio-A34. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,33 (1H, s), 8,31 (3H, s a), 7,36 (1H, s), 4,47 (2H, t, J = 12,6 Hz), 4,08 (2H, c, J = 5,5 Hz), 2,23 (3H, s), 1,77 (3H, t, J = 19,4 Hz), MS (ESI) m/z: 217 (M+H)⁺.

Intermedio-A58: clorhidrato de (4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)metanamina

15 <Etapa 1>: 4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbenzoato de metilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 76 % (2,09 g, un sólido de color blanco) a partir de 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (1,86 g, 11,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoropropilo (6,37 g, 27,9 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A15.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,92-7,85 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,16 (2H, t, J = 11,0 Hz), 3,89 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,81 (3H, t, J = 19,1 Hz), MS (ESI) m/z: 245 (M+H)⁺.

<Etapa-2>: (4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)metanol

25 El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (805 mg, un sólido de color blanco) a partir de 4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbenzoato de metilo (900 mg, 3,68 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,23-7,12 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,11 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,26 (3H, s), 1,80 (3H, t, J = 19,1 Hz), 1,56 (1H, t, J = 5,9 Hz).

30 <Etapa-3>: 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)isoindolin-1,3-diona

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 85 % (1,10 g, un sólido de color blanco) a partir de (4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)metanol (805 mg, 3,72 mmol, Etapa-2) y ftalimida (603 mg, 4,10 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A17.

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,91-7,80 (2H, m), 7,78-7,65 (2H, m), 7,32-7,23 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,76 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 11,4 Hz), 2,21 (3H, s), 1,76 (3H, t, J = 18,7 Hz), MS (ESI) m/z: 346 (M+H)⁺.

40 <Etapa-4>: clorhidrato de (4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)metanamina

El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (796 mg, un sólido de color blanco) a partir de 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)isoindolin-1,3-diona (1,10 g, 3,17 mmol, Etapa-3) de una manera similar a la Etapa-5 del Intermedio-A34.

45 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,20 (3H, s a), 7,32-7,22 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,30 (2H, t, J = 12,5 Hz), 3,92 (2H, c, J = 5,9 Hz), 2,18 (3H, s), 1,76 (3H, t, J = 19,1 Hz), MS (ESI) m/z: 216 (M+H)⁺.

Intermedio-A59: clorhidrato de 1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etanamina (enantiómero individual)

50 <Etapa 1>: 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoato de metilo

A una solución agitada de 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 9,0 mmol), 2,2-difluoroetanol (0,90 g, 10,8 mmol), trifenilfosfina (3,6 g, 13,5 mmol) en THF (40 ml) se le añade gota a gota azodicarboxilato de dietilo (4,9 ml, 10,8 mmol, solución al 40 % en tolueno) a 0 °C. La mezcla se agita a ta durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (18:1) para dar 1,9 g (rendimiento del 90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

55 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,90-7,85 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,13 (1H, tt, J = 54,9, 4,4 Hz), 4,24 (2H, td, J = 12,5, 3,7 Hz), 3,89 (3H, s), 2,27 (3H, s).

60 <Etapa 2>: ácido 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (1,1 g, sólido de color blanco) a partir de 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 4,3 mmol, Etapa-1) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A6.

65 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,97-7,90 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,14 (1H, tt, J = 54,9, 4,4 Hz), 4,26 (2H, td, J = 12,5, 4,4 Hz), 2,28 (3H, s) (no se observa una señal debido a COOH), MS (ESI) m/z: 215 (M-H)⁻.

<Etapa-3>: 4-(2,2-difluoroetoxi)-N-metoxi-N,3-dimetilbenzamida

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 94 % (900 mg, aceite incoloro transparente) a partir de ácido 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoico (800 mg, 3,7 mmol, Etapa-2) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A7.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,60-7,50 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,13 (1H, tt, J = 54,9, 4,4 Hz), 4,23 (2H, td, J = 12,4, 3,7 Hz), 3,56 (3H, s), 3,35 (3H, s), 2,26 (3H, s), MS (ESI) m/z: 260 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etanona

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 98 % (730 mg, aceite de color amarillo pálido) a partir de 4-(2,2-difluoroetoxi)-N-metoxi-N,3-dimetilbenzamida (900 mg, 3,4 mmol, Etapa-3) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A7.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,84-7,80 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,14 (1H, tt, J = 54,9, 3,7 Hz), 4,25 (2H, td, J = 12,5, 3,7 Hz), 2,82 (3H, s), 2,28 (3H, s), MS (ESI) m/z: 215

(M+H)⁺.

<Etapa-5>: (R)-N-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (diastereómero individual)

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 47 % (520 mg, aceite incoloro transparente) a partir de 1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etanona (750 mg, 3,5 mmol, Etapa-4) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida de una manera similar a la Etapa-3 del Intermedio-A7.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) delta 7,14 (2H, a), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,10 (1H, tt, J = 54,9, 4,4 Hz), 4,50-4,40 (1H, m), 4,17 (2H, td, J = 13,2, 4,4 Hz), 3,33 (1H, s a), 2,24 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (9H, s).

<Etapa 6>: clorhidrato de 1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etanamina (enantiómero individual)

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 96 % (390 mg, sólido de color blanco) a partir de (R)-N-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (diastereómero individual) (750 mg, 3,5 mmol, Etapa-5) de una manera similar a la Etapa-4 del Intermedio-A7.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,23 (2H, s a), 7,31-7,25 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,40 (1H, tt, J = 54,2, 2,9 Hz), 4,33 (2H, td, J = 14,7, 3,7 Hz), 2,18 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz) (no se observa una señal debido a CHNH_2 (protón bencílico)).

Intermedio-A60: clorhidrato de 1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etanamina (enantiómero individual)

El compuesto del título se prepara a partir de 2,2-difluoropropan-1-ol en lugar de 2,2-difluoroetanol de una manera similar a Intermedio-A59.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,24 (3H, s a), 7,32-7,26 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,35-4,20 (3H, m), 2,18 (3H, s), 1,74 (3H, t, J = 19,1 Hz), 1,45 (3H, d, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 230 (M+H)⁺.

Intermedio-A61: clorhidrato de 1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etanamina (enantiómero individual, antípoda del Intermedio-A59)

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida en lugar de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida de una manera similar a Intermedio-A59.

Los siguientes compuestos intermedios están disponibles en el mercado o se sintetizan por los procedimientos conocidos.

Intermedio B1: 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina Intermedio

B2: 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina Intermedio

B3: 4-cloro-7-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina Intermedio

B4: 4-cloro-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina Intermedio

B5: sal del ácido 4-amino-2-cloronicotinaldehído 2,2,2-trifluoroacético

Procedimiento representativo para el Método A

La siguiente preparación del Intermedio-1a representa el Método A.

Intermedio-1a: 4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una solución de 4-cloro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (1,50 g, 9,77 mmol, Intermedio-B1) (5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol (2,38 g, 10,7 mmol, Intermedio-A1) y trifenilfosfina (3,84 g, 14,7 mmol) en THF (40 ml) se le añade una solución 2,2 M en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (5,33 ml, 11,7 mmol) a 0°C. Después de

agitar a ta durante 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc (200 ml) y se lava con agua (200 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (5:1-4:1) para dar 1,30 g (rendimiento del 37 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido y 1,62 g (rendimiento del 46 %) de su regioisómero (4-cloro-1-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,09 (1H, s), 8,06-8,04 (2H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 5,53 (2H, s), 4,77 (2H, c, J = 8,6 Hz), 2,28 (3H, s), MS (ESI) m/z: 357 (M+H)⁺.

Procedimiento representativo para el Método B

La siguiente preparación del Intermedio-52a representa el Método B. Intermedio-52a: 4-cloro-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

Una mezcla de 4-cloro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (457 mg, 2,97 mmol, Intermedio-B1), 5-(clorometil)-3-metil-2-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridina (830 mg, 3,27 mmol, Intermedio-A37), y carbonato potásico (1,65 g, 11,9 mmol) en DMF (20 ml) se agita a 60 °C durante 17 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se vierte sobre agua (200 ml). La capa acuosa se extrae con EtOAc (200 ml). La capa orgánica separada se lava con agua (100 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (3:1 con respecto a EtOAc solamente) para dar 242 mg (rendimiento del 22 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco y 557 mg (rendimiento del 51 %) de su regioisómero en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) delta 9,00 (1H, s), 8,47 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,74 (2H, s), 4,75 (2H, s), 4,13 (2H, c, J = 10,0 Hz), 2,31 (3H, s), MS (ESI) m/z: 371 (M+H)⁺.

Procedimiento representativo para el Método C

La siguiente preparación del Intermedio-1a representa el Método C.

Intermedio-1a: 4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina <Etapa-1>: 2-cloro-3-(((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)imino)metil) piridin-4-amina

A una solución agitada de trifluoroacetato de 4-amino-2-cloronicotinaldehído (1,00 g, 3,70 mmol) y clorhidrato de (5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanamina (1,14 g, 4,43 mmol) en THF (10 ml) se le añade tetraisopropóxido de titanio (4,33 ml, 14,8 mmol) a ta. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vierte en una solución agitada de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (100 ml) a ta. Después, la mezcla se diluye con EtOAc (100 ml), se filtra a través de una capa de Celite, y se lava con EtOAc (100 ml). El filtrado se lava con salmuera (200 ml), y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico. Después, la fracción orgánica se diluye con hexano (100 ml). Esta solución se filtra a través de un filtro de vidrio cargado con gel de sílice, y se lava con hexano/EtOAc (1:1). El filtrado se concentra a presión reducida para dar 1,29 g (rendimiento del 97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 9,00 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,39 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,81-4,72 (4H, m), 2,24 (3H, s) (no se observan señales debido a NH₂), MS (ESI) m/z: 359 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

Una mezcla de 2-cloro-3-(((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)imino)metil) piridin-4-amina (1,29 g, 3,59 mmol, Etapa-1), diacetato de yodobenceno (4,63 g, 14,4 mmol) y DMF (30 ml) se agita a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se vierte sobre agua (150 ml), y se extrae con EtOAc (150 ml x 2). La fracción orgánica combinada se lava con agua (200 ml), y se seca sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (3:1-1:1) para dar 0,59 g (rendimiento del 46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Los datos de ¹H RMN y MS son idénticos a los mostrados en el Método A.

Procedimiento representativo para el Método D

La siguiente preparación del Intermedio-1d representa el Método D.

Intermedio-1d: 4-cloro-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una solución en THF (5 ml) de 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (0,320 g, 1,91 mmol) se le añaden (5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol (0,507 g, 2,3 mmol) y (cianometileno)tributilfosforano (0,80 ml, 3,05 mmol) a ta. La mezcla resultante se agita a 60 °C durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra a sequedad. El producto de reacción en bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (5:1-1:2) para dar 284 mg (rendimiento del 40 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,04-8,02 (2H, m), 7,45 (1H, s a), 7,27-7,25 (1H), 5,48 (2H, s), 4,77 (2H, c, J = 8,3

Hz), 2,58 (3H, s), 2,22 (3H, s), MS (ESI) m/z: 371 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos intermedios se preparan usando el Método A, B, C, o D a partir de los materiales de partida mostrados en la Tabla 3-1 a 3-5. Se muestran datos espectrales de los compuestos intermedios en la Tabla 4-1 a 4-6.

5

{Tabla 3-1}

ID	Nombre	Método	Material de partida-1	Material de partida-2
Intermedio-1f	4-cloro-7-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	D	Intermedio-A1	Intermedio-B3
Intermedio-1g	4-cloro-3-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	D	Intermedio-A1	Intermedio-B4
Intermedio-2a	4-cloro-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A2	Intermedio-B1
Intermedio-3a	4-cloro-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A48	Intermedio-B1
Intermedio-4a	4-cloro-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(6-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridin-3-il)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-5a	4-cloro-2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A3	Intermedio-B1
Intermedio-6a	4-cloro-2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A4	Intermedio-B1
Intermedio-7a	4-cloro-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoropiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A8	Intermedio-B1
Intermedio-8a	4-cloro-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(6-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridazin-3-il)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-9a	4-cloro-2-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(5-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridin-2-il)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-10a	4-cloro-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A6	Intermedio-B1
Intermedio-11a	4-cloro-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero individual)	C	Intermedio-A7	Intermedio-B5
Intermedio-12a	4-cloro-2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A5	Intermedio-B1
Intermedio-13a	4-cloro-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A9	Intermedio-B1

ID	Nombre	Método	Material de partida-1	Material de partida-2
Intermedio-14a	4-cloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-15a	4-cloro-2-((6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A10	Intermedio-B1
Intermedio-16a	4-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol	Intermedio-B1

{Tabla 3-2}

Intermedio-17a	4-cloro-2-(1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero individual)	C	Intermedio-A11	Intermedio-B5
Intermedio-18a	4-cloro-2-(2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanol	Intermedio-B1
Intermedio-19a	4-cloro-2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A12	Intermedio-B1
Intermedio-20a	4-cloro-2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-21a	4-cloro-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A13	Intermedio-B1
Intermedio-22a	4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A14	Intermedio-B1
Intermedio-23a	4-cloro-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A15	Intermedio-B1
Intermedio-24a	4-cloro-2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-25a	4-cloro-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A16	Intermedio-B1
Intermedio-26a	4-cloro-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A17	Intermedio-B1
Intermedio-27a	4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A18	Intermedio-B1
Intermedio-28a	4-cloro-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A19	Intermedio-B1
Intermedio-29a	4-cloro-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metanol	Intermedio-B1

Intermedio-30a	4-cloro-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A20	Intermedio-B1
Intermedio-31a	4-cloro-2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A28	Intermedio-B1
Intermedio-32a	4-cloro-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A22	Intermedio-B1
Intermedio-33a	4-cloro-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etanol	Intermedio-B1

{Tabla 3-3}

Intermedio-34a	4-cloro-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A23	Intermedio-B1
Intermedio-35a	4-cloro-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A24	Intermedio-B1
Intermedio-36a	4-cloro-2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etanol	Intermedio-B1
Intermedio-37a	4-cloro-2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A25	Intermedio-B1
Intermedio-38a	4-cloro-2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A26	Intermedio-B1
Intermedio-39a	4-cloro-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero individual)	C	Intermedio-A27	Intermedio-B5
Intermedio-40a	4-cloro-2-((5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-41a	4-cloro-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-42a	4-cloro-2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A21	Intermedio-B1
Intermedio-43a	5-((4-cloro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)-3-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina	A	Intermedio-A29	Intermedio-B1
Intermedio-44a	4-cloro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A30	Intermedio-B1
Intermedio-45a	4-cloro-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A31	Intermedio-B1
Intermedio-46a	4-cloro-2-((5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A32	Intermedio-B1

Intermedio-47a	4-((4-cloro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolina	A	Intermedio-A33	Intermedio-B1
Intermedio-48a	4-cloro-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	(4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)fenil)metanol	Intermedio-B1
Intermedio-49a	4-cloro-2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A34	Intermedio-B5
Intermedio-50a	4-cloro-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A35	Intermedio-B1

{Tabla 3-4}

Intermedio-51a	4-cloro-2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A36	Intermedio-B1
Intermedio-53a	4-cloro-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	B	1-(bromometil)-3-(trifluorometoxi)benceno	Intermedio-B1
Intermedio-54a	4-cloro-2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A38	Intermedio-B1
Intermedio-55a	4-cloro-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	B	Intermedio-A39	Intermedio-B1
Intermedio-56a	4-cloro-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A40	Intermedio-B1
Intermedio-57a	4-cloro-2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A41	Intermedio-B1
Intermedio-58a	4-cloro-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A42	Intermedio-B1
Intermedio-59a	4-cloro-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	B	1-(clorometil)-3-(trifluorometil)benceno	Intermedio-B1
Intermedio-60a	4-cloro-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero individual)	C	Intermedio-A43	Intermedio-B5
Intermedio-61a	4-cloro-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A44	Intermedio-B1
Intermedio-62a	4-cloro-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A45	Intermedio-B1
Intermedio-63a	4-cloro-2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A46	Intermedio-B1
Intermedio-64a	4-cloro-2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A47	Intermedio-B1
Intermedio-65a	4-cloro-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	B	2-(clorometil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol	Intermedio-B1

Intermedio-66a	4-cloro-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A49	Intermedio-B1
Intermedio-67a	4-cloro-2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A50	Intermedio-B5

{Tabla 3-5}

Intermedio-68a	4-cloro-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero individual, antípoda del Intermedio-60a)	C	Intermedio-A51	Intermedio-B5
Intermedio-69a	4-cloro-2-(3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A52	Intermedio-B5
Intermedio-70a	4-cloro-2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A53	Intermedio-B5
Intermedio-71a	4-cloro-2-((6-(ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A54	Intermedio-B5
Intermedio-72a	4-cloro-2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A55	Intermedio-B5
Intermedio-73a	4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	A	Intermedio-A56	Intermedio-B1
Intermedio-74a	4-cloro-2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A57	Intermedio-B5
Intermedio-75a	4-cloro-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	Intermedio-A58	Intermedio-B5
Intermedio-76a	4-cloro-2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero individual)	C	Intermedio-A59	Intermedio-B5
Intermedio-77a	4-cloro-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilfenil)metanamina	Intermedio-B5
Intermedio-78a	4-cloro-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilfenil)metanamina	Intermedio-B5
Intermedio-79a	4-cloro-2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero individual)	C	Intermedio-A60	Intermedio-B5
Intermedio-80a	4-cloro-2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero individual, antípoda del Intermedio-76a)	C	Intermedio-A61	Intermedio-B5
Intermedio-81a	4-cloro-2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C	(4-(difluorometoxi)-3-metilfenil)metanamina	Intermedio-B5

{Tabla 4-1}

ID n.º	datos
Intermedio-1f	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,04-8,01 (2H, m), 7,83 (1H, s), 7,46 (1H, s a), 5,54 (2H, s), 4,78 (2H, c, J = 8,6 Hz), 2,53 (3H, s), 2,23 (3H, s), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-1g	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,92 (1H, s a), 7,41 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,36 (1H, s a), 5,49 (2H, s), 4,74 (2H, c, J = 8,6 Hz), 2,86 (3H, s), 2,19 (3H, s), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-2a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,38 (1H, tt, J = 55,0, 3,7 Hz), 5,65 (2H, s), 4,57 (2H, td, J = 15,0, 3,7 Hz), 2,14 (3H, s), MS (ESI) m/z: 339 (M+H) ⁺ .
Intermedio-3a	¹ H RMN (270 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,04 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,97 (2H, c, J = 9,2 Hz), 2,14 (3H, s), 1,97 (3H, d, J = 6,9 Hz), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-4a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,22 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,11 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,56 (2H, s), 4,77 (2H, c, J = 8,6 Hz), MS (ESI) m/z: 343 (M+H) ⁺ .
Intermedio-5a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,72 (2H, s), 5,08 (2H, c, J = 8,8 Hz), MS (ESI) m/z: 377 (M+H) ⁺ .
Intermedio-6a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,40 (1H, tt, J = 54,7, 3,7 Hz), 5,69 (2H, s), 4,64 (2H, td, J = 15,0, 3,7 Hz), MS (ESI) m/z: 359 (M+H) ⁺ .
Intermedio-7a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,23 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J = 5,9, 1,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,15 (1H, tt, J = 55,4, 4,4 Hz), 5,56 (2H, s), 4,61 (2H, td, J = 13,2, 4,4 Hz), MS (ESI) m/z: 343 (M+H) ⁺ .
Intermedio-8a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,99 (2H, s), 5,16 (2H, c, J = 8,8 Hz), MS (ESI) m/z: 344 (M+H) ⁺ .
Intermedio-9a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 6,2, 0,7 Hz), 7,57-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,77 (2H, s), 4,86 (2H, c, J = 8,8 Hz), MS (ESI) m/z: 343 (M+H) ⁺ .
Intermedio-10a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 6,2, 1,1 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,66 (2H, s), 4,46 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,85-2,66 (2H, m), MS (ESI) m/z: 357 (M+H) ⁺ .
Intermedio-11a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,05 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,99 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,15 (3H, s), 1,98 (3H, d, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-12a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J = 6,6, 1,5 Hz), 8,00 (1H, s a), 7,47-7,44 (2H, m), 5,57 (2H, s), 4,84 (2H, c, J = 8,3 Hz), MS (ESI) m/z: 361 (M+H) ⁺ .
Intermedio-13a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (1H, tt, J = 52,1, 5,5 Hz), 5,69 (2H, s), 4,84 (2H, t, J = 14,3 Hz), MS (ESI) m/z: 375 (M+H) ⁺ .

{Tabla 4-2}

Intermedio-14a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,63 (2H, s), 4,73 (2H, c, J = 8,8 Hz), MS (ESI) m/z: 342 (M+H) ⁺ .
Intermedio-15a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 6,2, 1,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,71 (2H, s), 5,09 (2H, t, J = 13,9 Hz), MS (ESI) m/z: 393 (M+H) ⁺ .
Intermedio-16a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,01 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,59-7,50 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 7,7 Hz), 5,76 (2H, s), MS (ESI) m/z: 328 (M+H) ⁺ .
Intermedio-17a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,11 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,12 (1H, tt, J = 55,8, 4,4 Hz), 5,76 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,54 (2H, td, J = 13,6, 4,4 Hz), 2,20 (3H, s), 2,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 353 (M+H) ⁺ .
Intermedio-18a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,61-7,56 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,90 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,73 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 357 (M+H) ⁺ .
Intermedio-19a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,25-7,11 (4H, m), 5,65 (2H, s), 2,28 (3H, s), MS (ESI) m/z: 369 (M+H) ⁺ .
Intermedio-20a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,86 (1H, s), 5,72 (2H, s), 4,95 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,29 (3H, s), MS (ESI) m/z: 357 (M+H) ⁺ .
Intermedio-21a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,63 (2H, s), 4,49 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,85-2,69 (2H, m), 2,10 (3H, s), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-22a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,01 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,61 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,94 (2H, s), 5,17 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,20 (3H, s), MS (ESI) m/z: 358 (M+H) ⁺ .
Intermedio-23a	¹ H RMN (270 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,31 (1H, s), 5,73 (2H, s), 4,89 (2H, c, J = 8,6 Hz), 2,20 (3H, s), MS (ESI) m/z: 357 (M+H) ⁺ .
Intermedio-24a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,85 (1H, s), 7,58-7,53 (2H, m), 5,68 (2H, s), 4,98 (2H, c, J = 9,2 Hz), 3,81 (3H, s), MS (ESI) m/z: 373 (M+H) ⁺ .
Intermedio-25a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,29-7,26 (2H, m), 7,09-7,02 (1H, m), 5,60 (2H, s), 4,74 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,15 (3H, s), MS (ESI) m/z: 356 (M+H) ⁺ .
Intermedio-26a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,26 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,36 (1H, tt, J = 54,7, 3,6 Hz), 5,57 (2H, s), 4,28 (2H, td, J = 14,7, 3,6 Hz), 2,13 (3H, s), MS (ESI) m/z: 338 (M+H) ⁺ .
Intermedio-27a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,67 (1H, tt, J = 52,1, 5,9 Hz), 5,66 (2H, s), 4,85 (2H, t, J = 13,2 Hz), 2,15 (3H, s), MS (ESI) m/z: 389 (M+H) ⁺ .
Intermedio-28a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (1H, s), 8,00 (1H, dd, J = 6,2, 0,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,84 (1H, s), 6,65 (1H, s), 5,70 (2H, s), 4,94 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,35 (3H, s), MS (ESI) m/z: 357 (M+H) ⁺ .

{Tabla 4-3}

Intermedio-29a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,72 (2H, s), 4,79 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,31 (3H, s), MS (ESI) m/z: 357 (M+H) ⁺ .
Intermedio-30a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 8,8 y 2,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,85 (2H, s), MS (ESI) m/z: 379 (M+H) ⁺ .
Intermedio-31a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,95 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,63 (2H, s), 4,44-4,37 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 8,8 Hz), 3,95-3,90 (2H, m), 2,12 (3H, s), MS (ESI) m/z: 401 (M+H) ⁺ .
Intermedio-32a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,76 (2H, s), 5,00 (2H, c, J = 8,8 Hz), 3,91 (3H, s), MS (ESI) m/z: 373 (M+H) ⁺ .
Intermedio-33a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,66-7,53 (3H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,91 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,63 (2H, t, J = 5,1 Hz), MS (ESI) m/z: 342 (M+H) ⁺ .
Intermedio-34a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,79 (2H, s), 5,05 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,39 (3H, s), MS (ESI) m/z: 358 (M+H) ⁺ .
Intermedio-35a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,65 (2H, s), 4,55 (2H, t, J = 13,2 Hz), 2,15 (3H, s), 1,72 (3H, t, J = 19,1 Hz), MS (ESI) m/z: 353 (M+H) ⁺ .
Intermedio-36a	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 8,34 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,35-4,09 (4H, m), MS (ESI) m/z: 378 (M+H) ⁺ .
Intermedio-37a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,07 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,50 (2H, s), 4,79 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,10-2,01 (1H, m), 1,01-0,96 (2H, m), 0,70-0,65 (2H, m), MS (ESI) m/z: 383 (M+H) ⁺ .
Intermedio-38a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,47 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,93 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,80 (2H, s), 2,41 (3H, s), MS (ESI) m/z: 360 (M+H) ⁺ .
Intermedio-39a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (1H, s), 8,07-8,00 (2H, m), 7,50-7,43 (2H, m), 5,77 (1H, c, J = 8,8 Hz), 4,75 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,22 (3H, s), 2,06 (3H, d, J = 8,8 Hz), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-40a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58-7,51 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,93 (2H, s), 2,35 (3H, s), MS (ESI) m/z: 325 (M+H) ⁺ .
Intermedio-41a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,82 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,77 (2H, s), 4,91 (2H, c, J = 9,5 Hz), MS (ESI) m/z: 343 (M+H) ⁺ .
Intermedio-42a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,61 (2H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 2,11 (3H, s), 1,30-1,14 (1H, m), 0,55-0,48 (2H, m), 0,33-0,28 (2H, m), MS (ESI) m/z: 329 (M+H) ⁺ .

{Tabla 4-4}

Intermedio-43a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (1H, s), 8,07 (1H, s a), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,42 (1H, s a), 6,63 (1H, t, J = 6,8 Hz), 5,53 (2H, s), 4,25-4,11 (2H, m), 2,06 (3H, s), MS (ESI) m/z: 356 (M+H) ⁺ .
Intermedio-44a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,43 (1H, s), 7,32 (2H, s), 5,70 (2H, s), 2,26 (3H, s), MS (ESI) m/z: 342 (M+H) ⁺ .
Intermedio-45a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 6,2, 1,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,86 (1H, s), 5,78 (2H, s), 4,98 (2H, c, J = 9,0 Hz), MS (ESI) m/z: 343 (M+H) ⁺ .
Intermedio-46a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,00 (2H, s), 8,33 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,59-7,38 (6H, m), 5,75 (2H, s), 5,02 (2H, c, J = 9,5 Hz), MS (ESI) m/z: 419 (M+H) ⁺ .
Intermedio-47a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (1H, s), 8,30-8,20 (3H, m), 7,96 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,89 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,12 (2H, s), 5,25 (2H, c, J = 9,0 Hz), MS (ESI) m/z: 393 (M+H) ⁺ .
Intermedio-48a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,4-7,2 (4H, m), 5,70 (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,05 (2H, c, J = 9,3 Hz), MS (ESI) m/z: 356 (M+H) ⁺ .
Intermedio-49a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,29 (1H, s), 6,40 (1H, tt, J = 54,3 y 3,7 Hz), 5,72 (2H, s), 4,49-4,38 (2H, m), 2,18 (3H, s), MS (ESI) m/z: 339 (M+H) ⁺ .
Intermedio-50a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,60-7,52 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,66 (1H, s), 6,02 (2H, s), 3,81 (3H, s), MS (ESI) m/z: 381 (M+H) ⁺ .
Intermedio-51a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,65-7,54 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,40 (1H, tt, J = 54,3, 3,7 Hz), 5,65 (2H, s), 4,40 (2H, td, J = 14,7, 3,7 Hz), MS (ESI) m/z: 358 (M+H) ⁺ .
Intermedio-53a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,58-7,31 (5H, m), 5,77 (2H, s), MS (ESI) m/z: 328 (M+H) ⁺ .
Intermedio-54a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,99-4,89 (4H, m), MS (ESI) m/z: 361 (M+H) ⁺ .
Intermedio-55a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,60-7,54 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,79 (2H, s), 4,96 (2H, t, J = 13,2 Hz), MS (ESI) m/z: 393 (M+H) ⁺ .
Intermedio-56a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (1H, tt, J = 51,8, 3,3 Hz), 5,73 (2H, s), MS (ESI) m/z: 360 (M+H) ⁺ .
Intermedio-57a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,57-7,53 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,68 (1H, tt, J = 52,1 y 5,9 Hz), 5,78 (2H, s), 4,70 (2H, t, J = 13,2 Hz), MS (ESI) m/z: 375 (M+H) ⁺ .
Intermedio-58a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,61 (1H, tt, J = 52,0, 5,2 Hz), 5,70 (2H, s), 4,94 (2H, t, J = 14,0 Hz), MS (ESI) m/z: 409 (M+H) ⁺ .
Intermedio-59a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,82 (1H, s), 7,71-7,55 (4H, m), 5,81 (2H, s), MS (ESI) m/z: 312 (M+H) ⁺ .

ES 2 661 585 T3

{Tabla 4-5}

Intermedio-60a	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,14 (1H, s), 5,86 (1H, c, J = 6,6 Hz), 4,44 (2H, c, J = 7,9 Hz), 2,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-61a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,13 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,43 (1H, s), 5,58 (2H, s), 3,04-3,00 (2H, m), 2,69-2,60 (2H, m), 2,32 (3H, s), MS (ESI) m/z: 355 (M+H) ⁺ .
Intermedio-62a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,27 (1H, s), 5,71 (2H, s), 4,32 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,87-2,75 (2H, m), 2,15 (3H, s), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-63a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8-95 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,69 (2H, s), 4,62 (2H, t, J = 12,5 Hz), 1,71 (3H, t, J = 19,8 Hz), MS (ESI) m/z: 373 (M+H) ⁺ .
Intermedio-64a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,69 (2H, s), 4,56 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,90-2,73 (2H, m), MS (ESI) m/z: 391 (M+H) ⁺ .
Intermedio-65a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,98 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,19 (2H, s), 3,97 (3H, s), MS (ESI) m/z: 366 (M+H) ⁺ .
Intermedio-66a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,30 (1H, s), 6,69 (1H, tt, J = 51,6, 5,5 Hz), 5,72 (2H, s), 4,72 (2H, t, J = 13,2 Hz), 2,20 (3H, s), MS (ESI) m/z: 389 (M+H) ⁺ .
Intermedio-67a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,67 (2H, s), 4,18 (2H, d, J = 7,0 Hz), 1,28-1,20 (1H, m), 0,61-0,50 (2H, m), 0,37-0,30 (2H, m), MS (ESI) m/z: 349 (M+H) ⁺ .
Intermedio-68a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,23 (1H, s), 5,97 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,45 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,29 (3H, s), 2,09 (3H, d, J = 8,8 Hz), MS (ESI) m/z: 371 (M+H) ⁺ .
Intermedio-69a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,66 (2H, s), 4,86 (2H, c, J = 8,8 Hz), MS (ESI) m/z: 376 (M+H) ⁺ .
Intermedio-70a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,53-7,44 (2H, m), 7,25-7,15 (2H, m), 5,63 (2H, s), 5,35 (2H, s), 2,14 (3H, s), MS (ESI) m/z: 383 (M+H) ⁺ .
Intermedio-71a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,95 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,60 (2H, s), 5,13 (1H, quintuplete, J = 7,4 Hz), 2,44-2,30 (2H, m), 2,18-1,93 (2H, m), 2,10 (3H, s), 1,82-1,56 (2H, m), MS (ESI) m/z: 329 (M+H) ⁺ .
Intermedio-72a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,24 (1H, s), 5,67 (2H, s), 3,91 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,16 (3H, s), 1,24-1,10 (1H, m), 0,59-0,50 (2H, m), 0,34-0,25 (2H, m), MS (ESI) m/z: 329 (M+H) ⁺ .

{Tabla 4-6}

Intermedio-73a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,24 (1H, s), 5,98 (1H, tt, J = 52,7, 3,7 Hz), 5,79 (2H, s), 4,93 (2H, t, J = 12,5 Hz), 2,22 (3H, s), MS (ESI) m/z: 390 (M+H) ⁺ .
Intermedio-74a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,29 (1H, s), 5,72 (2H, s), 4,40 (2H, t, J = 12,5 Hz), 2,19 (3H, s), 1,74 (3H, t, J = 19,4 Hz), MS (ESI) m/z: 353 (M+H) ⁺ .

Intermedio-75a	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,31-7,23 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,59 (2H, s), 4,25 (2H, t, J = 12,1 Hz), 2,15 (3H, s), 1,74 (3H, t, J = 19,4 Hz), MS (ESI) m/z: 352 (M+H) ⁺ .
Intermedio-76a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05-8,01 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,21-7,14 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,11 (1H, tt, J = 55,2 y 4,0 Hz), 5,76 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,19 (2H, td, J = 13,0 y 4,0 Hz), 2,24 (3H, s), 2,03 (3H, d, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 352 (M+H) ⁺ .
Intermedio-77a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,07-8,03 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,01 (2H, s), 6,08 (1H, tt, J = 55,0 y 4,4 Hz), 5,49 (2H, s), 4,00 (2H, td, J = 13,9 y 4,4 Hz), 2,28 (6H, s), MS (ESI) m/z: 352 (M+H) ⁺ .
Intermedio-78a	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,08-8,01 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,79 (1H, s), 6,10 (1H, tt, J = 55,0 y 4,0 Hz), 5,55 (2H, s), 4,16 (2H, td, J = 12,8 y 4,0 Hz), 2,24 (3H, s), MS (ESI) m/z: 338 (M+H) ⁺ .
Intermedio-79a	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 8,06-8,00 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,21-7,13 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,76 (1H, c, J = 6,8 Hz), 4,10 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,25 (3H, s), 2,03 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,78 (3H, t, J = 18,8 Hz), MS (ESI) m/z: 366 (M+H) ⁺ .
Intermedio-80a	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 8,07-8,00 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,22-7,13 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,10 (1H, tt, J = 55,3 y 3,9 Hz), 5,76 (1H, c, J = 6,9 Hz), 4,19 (2H, td, J = 12,9 y 3,9 Hz), 2,24 (3H, s), 2,03 (3H, d, J = 6,9 Hz), MS (ESI) m/z: 352 (M+H) ⁺ .
Intermedio-81a	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 8,09-8,03 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,27-7,09 (3H, m), 6,50 (1H, t, J = 73,5 Hz), 5,55 (2H, s), 2,29 (3H, s), MS (ESI) m/z: 324 (M+H) ⁺ .

Procedimiento representativo para el Método E

La siguiente preparación del Intermedio-1b representa el Método E.

5

Intermedio-1b: 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo

10

A una solución de 4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (6,31 g, 17,7 mmol, Intermedio-1a) en DMF/EtOH (2:1, 180 ml), acetato de paladio (II) (1,19 g, 5,31 mmol), se le añaden 1,3-bis(difenilfosfino)propano (2,19 g, 5,31 mmol) y trietilamina (7,4 ml, 53,1 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 3 horas en una atmósfera de gas CO. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (400 ml) y se lava con agua (200 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1-1:4) para dar 5,13 g (rendimiento del 74 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,64 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,07 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,48 (1H, s), 5,58 (2H, s), 4,77 (2H, c, J = 8,6 Hz), 4,54 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,21 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

20

Intermedio-1c: ácido 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxílico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 96 % (183 mg, un sólido de color amarillo pálido) a partir de 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (205 mg, 0,52 mmol, Intermedio-1b) de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A6. MS (ESI) m/z: 365 (M-H)⁻.

25

Intermedio-1h: clorhidrato de N-(2-aminoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida

30

<Etapa 1> (2-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamido)etil)carbamato de terc-butilo

35

El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (278 mg, un jarabe incoloro) a partir de ácido 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxílico (200 mg, 0,55 mmol, Intermedio-1c) y (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (131 mg, 0,82 mmol) de una manera similar a la Etapa-1 del Intermedio-A7.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 8,81 (1H, s), 8,35 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,07 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,46 (1H, s), 5,56 (2H, s), 4,76 (2H, c, J = 8,8 Hz), 3,70-3,58 (2H, m), 3,50-3,38 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,42 (9H, s), MS (ESI) m/z: 509 (M+H)⁺.

<Etapa 2> clorhidrato de N-(2-aminoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida

5 Una mezcla de (2-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamido)etil)carbamato de terc-butilo (278 mg, 0,55 mmol, Etapa-1) y cloruro de hidrógeno 4 M en una solución de dioxano (10 ml) se agita a ta durante 1 hora. Después de la eliminación del disolvente, el sólido residual se lava con diisopropiléter-hexano para dar 243 mg (>99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

10 Procedimiento representativo para el Método F

La siguiente preparación del Intermedio-36b representa el Método F. Intermedio-36b: 2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo

15 Una mezcla de 4-cloro-2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (310 mg, 0,82 mmol), formiato de fenilo (201 mg, 1,64 mmol), acetato de paladio (II) (5 mg, 0,03 mmol), Xantphos (57 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,64 mmol) en MeCN se calienta a reflujo con agitación durante 12 horas. Después de enfriar a ta, el disolvente se retira al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (1:1-1:3) para dar 152 mg (rendimiento del 40 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 ¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) delta 8,85 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,28 (1H, s), 7,84-7,82 (2H, m), 7,51-7,45 (2H, m), 7,35-7,29 (3H, m), 4,96 (4H, s), MS (ESI) m/z: 463 (M+H)⁺.

25 Los siguientes compuestos intermedios se preparan usando el Método E o F a partir de materiales de partida mostrados en la Tabla 5-1 a 5-4. Los datos espectrales de los compuestos intermedios se muestran en la Tabla 6-1 a 6-6.

{Tabla 5-1}

ID	Nombre	Método	Material de partida
Intermedio-1e	6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-1d
Intermedio-2b	2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-2a
Intermedio-4b	2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-4a
Intermedio-5b	2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo(4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-5a
Intermedio-6b	2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-6a
Intermedio-10b	2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-10a
Intermedio-11b	2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (enantiómero individual)	E	Intermedio-11a
Intermedio-11c	2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo (enantiómero individual)	F	Intermedio-11a
Intermedio-12b	2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-12a
Intermedio-13b	2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-13a
Intermedio-14b	2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-14a
Intermedio-15b	2-((6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-15a

ID	Nombre	Método	Material de partida
Intermedio-19b	2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-19a
Intermedio-20b	2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-20a
Intermedio-21b	2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-21a
Intermedio-22b	2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-22a
Intermedio-23b	2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-23a
Intermedio-24b	2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-24a
Intermedio-25b	2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-25a
Intermedio-26b	2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-26a
Intermedio-27b	2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-27a
Intermedio-28b	2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-28a
Intermedio-30b	2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-30a

{Tabla 5-2}

Intermedio-39b	2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-31a
Intermedio-32b	2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-32a
Intermedio-33b	2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-33a
Intermedio-34b	2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-34a
Intermedio-35b	2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-35a
Intermedio-37b	2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo	F	Intermedio-37a
Intermedio-38b	2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-38a
Intermedio-39b	2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo (enantiómero individual)	F	Intermedio-39a
Intermedio-40b	2-((5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-40a
Intermedio-41b	2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-41a
Intermedio-42b	2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-42a

Intermedio-43b	2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-43a
Intermedio-44b	2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-44a
Intermedio-45b	2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-45a
Intermedio-47b	2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolm-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	F	Intermedio-47a
Intermedio-48b	2-(4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-48a
Intermedio-49b	2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-49a
Intermedio-50b	2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-50a
Intermedio-59b	2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-51a
Intermedio-52b	2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2 H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-52a
Intermedio-53b	2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c] piridine-4-carboxilato de fenilo	F	Intermedio-53a
Intermedio-54b	2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo	F	Intermedio-54a
Intermedio-55b	2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-55a

{Tabla 5-3}

Intermedio-56b	2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-56a
Intermedio-57b	2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-57a
Intermedio-58b	2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-58a
Intermedio-59b	2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo	F	Intermedio-59a
Intermedio-60b	2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (enantiómero individual)	E	Intermedio-60a
Intermedio-61b	2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo	F	Intermedio-61a
Intermedio-62b	2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-62a
Intermedio-63b	2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo	F	Intermedio-63a
Intermedio-64b	2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-64a
Intermedio-65b	2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-65a

Intermedio-66b	2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-66a
Intermedio-67b	2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-67a
Intermedio-68b	2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (enantiómero individual, antípoda del Intermedio-60b)	E	Intermedio-68a
Intermedio-69b	2-(3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-69a
Intermedio-70b	2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-70a
Intermedio-71b	2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-71a
Intermedio-72 b	2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-72a
Intermedio-73b	2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-73a
Intermedio-74b	2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-74a
Intermedio-75b	2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-75a
Intermedio-76b	2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (enantiómero individual)	E	Intermedio-76a
Intermedio-77b	2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-77a

{Tabla 5-4}

Intermedio-78b	2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-78a
Intermedio-79b	2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (enantiómero individual)	E	Intermedio-79a
Intermedio-80b	2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-2H-pirazolo[4, 3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (enantiómero individual, antípoda del Intermedio-76b)	E	Intermedio-80a
Intermedio-81b	2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	E	Intermedio-81a

{Tabla 6-1}

ID n.º	datos
Intermedio-1e	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,46 (1H, s), 5,54 (2H, s), 4,76 (2H, c, J = 8,6 Hz), 4,54 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,73 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,48 (3H, t, 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 409 (M+H) ⁺ .
Intermedio-2b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,2, 1,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,14 (1H, tt, J = 55,4, 4,0 Hz), 5,57 (2H, s), 4,60-4,50 (4H, m), 2,19 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 377 (M+H) ⁺ .

ID n.º	datos
Intermedio-4b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,61 (2H, s), 4,76 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,54 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 381 (M+H) $^+$.
Intermedio-5b	^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,78 (2H, s), 5,07 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 415 (M+H) $^+$.
Intermedio-6b	^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,39 (1H, tt, J = 54,7, 3,3 Hz), 5,77 (2H, s), 4,64 (2H, td, J = 15,0, 3,3 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 397 (M+H) $^+$.
Intermedio-10b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,60 (2H, s), 4,58-4,50 (4H, m), 2,68-2,54 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 395 (M+H) $^+$.
Intermedio-11b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,83 (1H, c, J = 6,6 Hz), 4,76 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,54 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,21 (3H, s), 2,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 409 (M+H) $^+$.
Intermedio-11c	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,02 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,50-7,42 (3H, m), 7,35-7,25 (3H, m), 5,84 (1H, c, J = 6,6 Hz), 4,75 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,21 (3H, s), 2,08 (3H, d, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 457 (M+H) $^+$.
Intermedio-12b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,02 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 5,62 (2H, s), 4,83 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 399 (M+H) $^+$.
Intermedio-13b	^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,08 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (1H, tt, J = 51,7, 5,1 Hz), 5,77 (2H, s), 4,84 (2H, t, J = 13,9 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 413 (M+H) $^+$.
Intermedio-14b	^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,73 (2H, s), 4,75 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 380 (M+H) $^+$.
Intermedio-15b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,62 (2H, s), 4,92-4,74 (2H, m), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 431 (M+H) $^+$.

{Tabla 6-2}

Intermedio-19b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,08 (4H, d, J = 6,6 Hz), 5,58 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,33 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 407 (M+H) $^+$.
Intermedio-20b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50-8,46 (2H, m), 8,11 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 6,2, 0,7 Hz), 6,77 (1H, s), 5,64 (2H, s), 4,77 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,26 (3H, s), 1,48 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 395 (M+H) $^+$.
Intermedio-21b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,56 (2H, s), 4,59-4,50 (4H, m), 2,71-2,54 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 409 (M+H) $^+$.
Intermedio-22b	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,34 (1H, s), 5,89 (2H, s), 4,94 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,26 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 396 (M+H) $^+$.

ES 2 661 585 T3

Intermedio-23b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,13 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,15 (1H, s), 5,70 (2H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,44 (2H, c, J = 8,1 Hz), 2,26 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 395 (M+H) ⁺ .
Intermedio-24b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,66 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,80-7,74 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,60 (2H, s), 4,83 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,54 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,84 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 411 (M+H) ⁺ .
Intermedio-25b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,24-7,19 (2H, m), 6,81-6,77 (1H, m), 5,57 (2H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,35 (2H, c, J = 8,1 Hz), 2,25 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 394 (M+H) ⁺ .
Intermedio-26b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,27 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,36 (1H, tt, J = 54,7, 3,3 Hz), 5,66 (2H, s), 4,41 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,28 (2H, td, J = 14,7, 3,3 Hz), 2,13 (3H, s), 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 376 (M+H) ⁺ .
Intermedio-27b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,08 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,71 (1H, s), 6,66 (1H, tt, J = 52,1, 5,1 Hz), 5,74 (2H, s), 4,85 (2H, t, J = 13,9 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,15 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 427 (M+H) ⁺ .
Intermedio-28b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,67 (1H, s), 6,50 (1H, s), 5,59 (2H, s), 4,74 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,56 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,41 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 395 (M+H) ⁺ .
Intermedio-30b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,40-8,30 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,94 (2H, s), 4,44 (2H, c, J = 6,6 Hz), 1,40 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 417 (M+H) ⁺ .
Intermedio-31b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,15 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,49 (1H, s), 5,71 (2H, s), 4,47-4,37 (4H, m), 4,13 (2H, c, J = 9,5 Hz), 3,95-3,90 (2H, m), 2,11 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 439 (M+H) ⁺ .
Intermedio-32b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,69 (2H, s), 5,02 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,91 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 411 (M+H) ⁺ .

{Tabla 6-3}

Intermedio-33b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,91 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,60-4,53 (4H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 380 (M+H) ⁺ .
Intermedio-34b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,25 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,88 (2H, s), 5,05 (2H, c, J = 9,5 Hz), 4,45 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,38 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 396 (M+H) ⁺ .
Intermedio-35b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,07 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,74 (2H, s), 4,56 (2H, t, J = 12,5 Hz), 4,44 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,15 (3H, s), 1,73 (3H, t, J = 19,1 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 391 (M+H) ⁺ .
Intermedio-37b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,60-8,56 (2H, m), 8,00 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,46 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,34-7,26 (3H, m), 7,22 (1H, s), 5,56 (2H, s), 4,77 (2H, c, J = 8,0 Hz), 2,18-2,01 (1H, m), 1,00-0,95 (2H, m), 0,69-0,65 (2H, m), MS (ESI) m/z: 469 (M+H) ⁺ .
Intermedio-38b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,73 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,36 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,64 (2H, s), 5,69 (2H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,57 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 397 (M+H) ⁺ .
Intermedio-39b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,66 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,50-7,43 (3H, m), 7,35-7,25 (3H, m), 5,84 (1H, c, J = 6,6 Hz), 4,75 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,21 (3H, s), 2,08 (3H, d, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 457 (M+H) ⁺ .

ES 2 661 585 T3

Intermedio-40b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,54 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,03 (2H, s), 4,45 (2H, c, J = 6,6 Hz), 2,35 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 363 (M+H) ⁺ .
Intermedio-41b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,84-7,79 (2H, m), 6,98-6,93 (2H, m), 5,86 (2H, s), 4,89 (2H, c, J = 9,5 Hz), 4,45 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 381 (M+H) ⁺ .
Intermedio-42b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,69 (2H, s), 4,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,11 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,15 (1H, m), 0,55-0,48 (2H, m), 0,32-0,28 (2H, m), MS (ESI) m/z: 367 (M+H) ⁺ .
Intermedio-43b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,12 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,32 (2H, s), 5,52 (2H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,51-4,45 (1H, m), 4,32-4,20 (2H, m), 2,12 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 394 (M+H) ⁺ .
Intermedio-44b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,67 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,26-7,21 (3H, m), 5,62 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,30 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 380 (M+H) ⁺ .
Intermedio-45b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,73 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,84 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,68 (1H, s), 5,65 (2H, s), 4,75 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 381 (M+H) ⁺ .
Intermedio-47b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,55-8,45 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,15 (1H, s), 7,88-7,76 (2H, m), 7,73-7,61 (2H, m), 5,99 (2H, s), 5,00 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,46 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 431 (M+H) ⁺ .

{Tabla 6-4}

Intermedio-48b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,08 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 5,80 (2H, s), 4,64 (2H, s), 4,44 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,08 (2H, c, J = 9,5 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 394 (M+H) ⁺ .
Intermedio-49b	MS (ESI) m/z: 377 (M+H) ⁺ .
Intermedio-50b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,35-7,26 (1H, m), 7,20-7,11 (1H, m), 6,77 (1H, s), 5,87 (2H, s), 4,49 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,68 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 419 (M+H) ⁺ .
Intermedio-51b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,2, 0,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,35-7,22 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,14 (1H, tt, J = 55,0, 4,0 Hz), 5,58 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,24 (2H, td, J = 12,8, 4,0 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 396 (M+H) ⁺ .
Intermedio-52b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,70 (1H, s), 8,50-8,46 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,49 (1H, s), 5,66 (2H, s), 4,81 (2H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,88 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,38 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 6,9 Hz), MS (ESI) m/z: 409 (M+H) ⁺ .
Intermedio-53b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,68 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,49-7,39 (3H, m), 7,34-7,21 (6H, m), 5,69 (2H, s), 4,44 (2H, c, J = 8,1 Hz), 2,26 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 414 (M+H) ⁺ .
Intermedio-54b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,18 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,55-7,45 (3H, m), 7,35-7,27 (3H, m), 5,02-4,96 (4H, m), MS (ESI) m/z: 447 (M+H) ⁺ .
Intermedio-55b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,32-7,23 (2H, m), 5,75 (2H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,47 (2H, t, J = 12,8 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 431 (M+H) ⁺ .
Intermedio-56b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,66 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,91 (1H, tt, J = 52,7, 2,6 Hz), 5,67 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 398 (M+H) ⁺ .

Intermedio-57b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (1H, s), 8,37-8,33 (2H, m), 7,84-7,77 (1H, m), 7,57-7,40 (2H, m), 6,68 (1H, tt, J = 52,1 y 5,1 Hz), 5,86 (2H, s), 4,70 (2H, t, J = 13,9 Hz), 4,45 (2H, c, J = 6,6 Hz), 1,41 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 413 (M+H) ⁺ .
Intermedio-58b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,70 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,76-7,74 (2H, m), 6,05 (1H, tt, J = 52,7, 4,7 Hz), 5,60 (2H, s), 4,78 (2H, t, J = 12,1 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 447 (M+H) ⁺ .
Intermedio-59b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,69 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,62 (2H, s), 7,53-7,44 (4H, m), 7,34-7,27 (3H, m), 5,73 (2H, s), MS (ESI) m/z: 398 (M+H) ⁺ .
Intermedio-60b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,82 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,12 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,12 (1H, s), 5,92 (1H, c, J = 7,4 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,43 (2H, c, J = 8,0 Hz), 2,24 (3H, s), 2,10 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 409 (M+H) ⁺ .
Intermedio-61b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,66 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,49-7,43 (3H, m), 7,34-7,27 (3H, m), 5,64 (2H, s), 3,03-2,98 (2H, m), 2,71-2,57 (2H, m), 2,23 (3H, s), MS (ESI) m/z: 441 (M+H) ⁺ .
Intermedio-62b	MS (ESI) m/z: 409 (M+H) ⁺ .

{Tabla 6-5}

Intermedio-63b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,67 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,12 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,35-7,26 (3H, m), 5,60 (2H, s), 4,54 (2H, t, J = 11,7 Hz), 1,76 (3H, t, J = 18,3 Hz), MS (ESI) m/z: 459 (M+H) ⁺ .
Intermedio-64b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,68 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,58 (2H, s), 4,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,74-2,58 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 429 (M+H) ⁺ .
Intermedio-65b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,08 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,02 (2H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,96 (3H, s), 1,48 (3H, t, J = 6,9 Hz), MS (ESI) m/z: 404 (M+H) ⁺ .
Intermedio-66b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,14 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,14 (1H, s), 6,02 (1H, tt, J = 52,9, 4,0 Hz), 5,70 (2H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,45 (2H, t, J = 11,7 Hz), 2,23 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 427 (M+H) ⁺ .
Intermedio-67b	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,57 (2H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,23 (2H, d, J = 7,4 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,38-1,20 (1H, m), 0,66-0,56 (2H, m), 0,42-0,32 (2H, m), MS (ESI) m/z: 387 (M+H) ⁺ .
Intermedio-68b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,12 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,12 (1H, s), 5,93 (1H, c, J = 6,6 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,25 (3H, s), 2,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,50 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 409 (M+H) ⁺ .
Intermedio-69b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,65 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,59 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 8,0 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,1 Hz), MS (ESI) m/z: 414 (M+H) ⁺ .
Intermedio-70b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,63 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,49-7,37 (3H, m), 7,10-6,98 (2H, m), 5,56 (2H, s), 5,37 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 6,9 Hz), 2,20 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 6,9 Hz), MS (ESI) m/z: 421 (M+H) ⁺ .
Intermedio-71b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,62 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,54 (2H, s), 5,21 (1H, quintuplete, J = 7,0 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,53-2,38 (2H, m), 2,20-2,07 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,94-1,60 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 367 (M+H) ⁺ .

Intermedio-72b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,75 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,09 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,11 (1H, s), 5,68 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,90 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,22 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,34-1,20 (1H, m), 0,69-0,58 (2H, m), 0,40-0,30 (2H, m), MS (ESI) m/z: 367 (M+H) ⁺ .
Intermedio-73b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,34 (1H, s), 5,99 (1H, tt, J = 53,4, 4,3 Hz), 5,89 (2H, s), 4,95 (2H, t, J = 12,5 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,24 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 428 (M+H) ⁺ .

{Tabla 6-6}

Intermedio-74b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,11 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,14 (1H, s), 5,70 (2H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,19 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,24 (3H, s), 1,78 (3H, t, J = 18,7 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 391 (M+H) ⁺ .
Intermedio-75b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,24-7,18 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,57 (2H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,10 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,24 (3H, s), 1,79 (3H, t, J = 18,7 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 390 (M+H) ⁺ .
Intermedio-76b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,61 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,21-7,13 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,09 (1H, tt, J = 55,0 y 4,0 Hz), 5,82 (1H, c, J = 6,9 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,17 (2H, td, J = 13,0 y 4,0 Hz), 2,22 (3H, s), 2,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 390 (M+H) ⁺ .
Intermedio-77b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,02 (2H, s), 6,07 (1H, tt, J = 55,0 y 4,4 Hz), 5,54 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 6,6 Hz), 3,99 (2H, td, J = 13,9 y 4,4 Hz), 2,27 (6H, s), 1,49 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 390 (M+H) ⁺ .
Intermedio-78b	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,62 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,79 (1H, s), 6,09 (1H, tt, J = 54,9 y 4,0 Hz), 5,60 (2H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,14 (2H, td, J = 12,8 y 4,0 Hz), 2,23 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), MS (ESI) m/z: 376 (M+H) ⁺ .
Intermedio-79b	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,22-7,14 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,82 (1H, c, J = 6,9 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 11,3 Hz), 2,23 (3H, s), 2,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,78 (3H, t, J = 18,8 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), MS (ESI) m/z: 404 (M+H) ⁺ .
Intermedio-80b	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 8,62 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,22-7,13 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,09 (1H, tt, J = 55,3 y 4,0 Hz), 5,82 (1H, c, J = 6,9 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,17 (2H, td, J = 12,9 y 4,0 Hz), 2,22 (3H, s), 2,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), MS (ESI) m/z: 390 (M+H) ⁺ .
Intermedio-81b	¹ H RMN (270 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,26-7,18 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,49 (1H, t, J = 73,8 Hz), 5,60 (2H, s), 4,54 (2H, c, J = 6,6 Hz), 2,28 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 6,6 Hz), MS (ESI) m/z: 362 (M+H) ⁺ .

Parte de síntesis de ejemplos

5

Los compuestos de ejemplos (Ejemplo-1 a 649) se preparan como se indica a continuación.

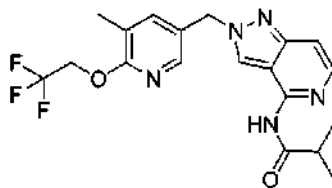
Procedimiento representativo para el Método G

10

La siguiente preparación del Ejemplo 1 representa el Método G.

{Ejemplo 1}: N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida

{Quím. 14}



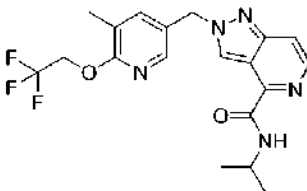
- 5 Una mezcla de 4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (20 mg, 0,056 mmol, Intermedio-1a), isobutiramida (15 mg, 0,17 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1 mg, 1 micromol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2 mg, 3 micromol) y fosfato tripotásico (18 mg, 0,084 mmol) en dioxano (2 ml) se agita a 170 °C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla resultante se filtra a través de una columna corta de gel de NH eluyendo con EtOAc, y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio catiónico fuerte (BondElute(marca registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.) y después por LC-MS preparativa para dar 9,3 mg (rendimiento del 40 %) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el Método H

- 15 La siguiente preparación del Ejemplo 33 representa el Método H.

{Ejemplo 33}: N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida

{Quím. 15}



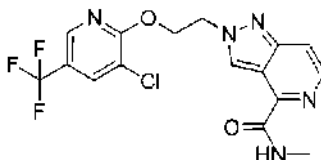
- 25 A una mezcla de ácido 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxílico (16 mg, 0,044 mmol, Intermedio-1c) y trietilamina (0,06 ml, 0,4 mmol) en DMF (1 ml) se le añade HBTU (33 mg, 0,087 mmol). Después de agitar a ta durante 10 minutos, a la mezcla se le añade isopropilamina (0,022 ml, 0,26 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 1 hora, la mezcla se diluye con EtOAc (3 ml). La capa orgánica se lava con agua (3 ml), se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se filtra a través de gel de NH eluyendo con EtOAc, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,6 mg (rendimiento del 26 %) del compuesto del título.

30 Procedimiento representativo para el Método J

La siguiente preparación del Ejemplo 289 representa el Método J.

- 35 {Ejemplo 289}: 2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida

{Quím. 16}



- 40 Una mezcla de 2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de fenilo (15 mg, 0,032 mmol, Intermedio-36b) y una solución acuosa al 40 % de metilamina (0,1 ml) en THF (1 ml) se agita a 80 °C durante 2 horas. Después de retirarse el disolvente, el residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,6 mg (rendimiento del 66 %) del compuesto del título.

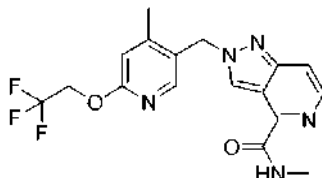
45

Procedimiento representativo para el Método K

La siguiente preparación del Ejemplo 143 representa el Método K.

5 {Ejemplo 143}: N-metil-2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroeto)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida

{Quím. 17}



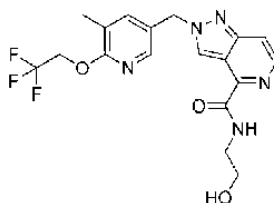
10 Una mezcla de 2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroeto)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (15 mg, 0,038 mmol, Intermedio-20b) y una solución acuosa al 40 % de metilamina (2 ml) se agita a 60 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc (2 ml) y se lava con agua (2 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio catiónico fuerte (BondElute(marca registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.) y después por LC-MS preparativa para dar 6,0 mg (rendimiento del 42 %) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el Método L

La siguiente preparación del Ejemplo 141 representa el Método L.

20 {Ejemplo 141}: N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroeto)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida

{Quím. 18}



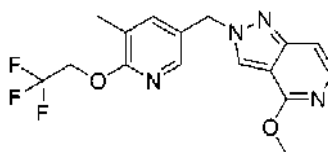
25 Una mezcla de 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroeto)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (1,10 g, 2,79 mmol, Intermedio-1b) y 2-aminoetanol (3,41 g, 55,8 mmol) en EtOH (20 ml) se agita a 60 °C durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se diluye con EtOAc (200 ml) y se lava con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El sólido residual se lava con diisopropil éter-EtOAc para dar 1,13 g (rendimiento del 99 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

Procedimiento representativo para el Método M

La siguiente preparación del Ejemplo 30 representa el Método M.

{Ejemplo 30}: 4-meto)2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroeto)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

{Quím. 19}



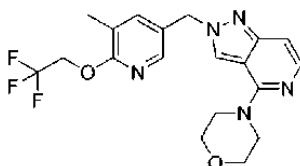
45 El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 41 % (72 mg, un aceite de color amarillo) a partir de 4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroeto)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (180 mg, 0,51 mmol, Intermedio-1a) usando MeOH como disolvente de una manera similar a la Etapa-2 del Intermedio-A14.

Procedimiento representativo para el Método N

La siguiente preparación del Ejemplo 55 representa el Método N.

5 {Ejemplo 55}: 4-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)morfolina

{Quím. 20}



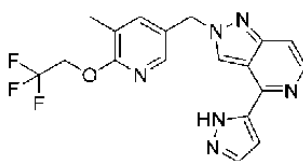
10 Una mezcla de 4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (20 mg, 0,056 mmol, Intermedio-1a), morfolina (49 mg, 0,56 mmol) y carbonato potásico (47 mg, 0,34 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc (5 ml) y se lava con agua (5 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio catiónico fuerte (BondElute(marca registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.) y después por LCMS preparativa para dar 8,5 mg (rendimiento del 37 %) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el Método P

20 La siguiente preparación del Ejemplo 64 representa el Método P.

{Ejemplo 64}: 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-4-(1H-pirazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina

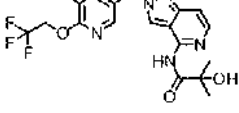
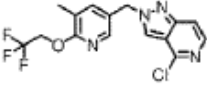
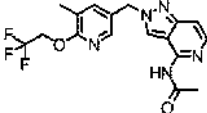
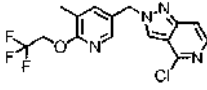
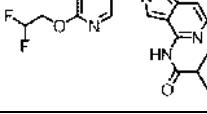
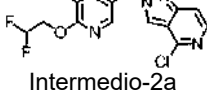
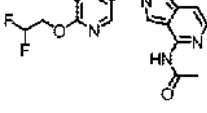
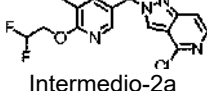
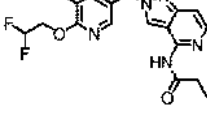
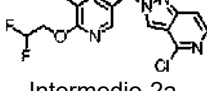
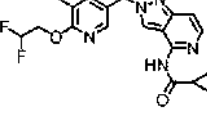
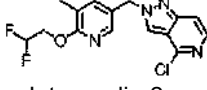
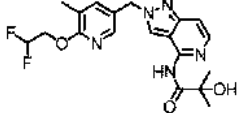
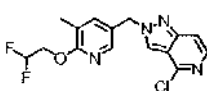
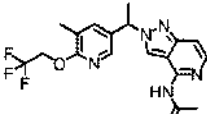
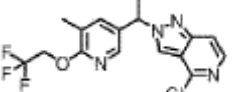
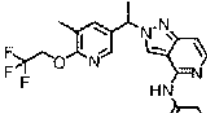
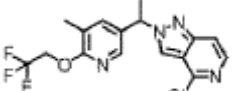
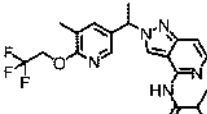
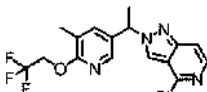
{Quím. 21}



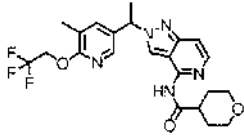
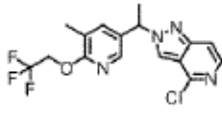
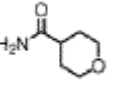
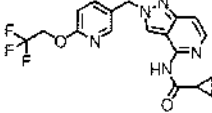
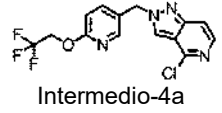
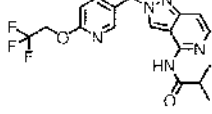
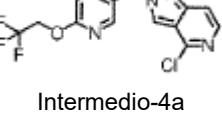
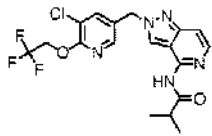
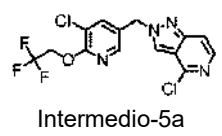
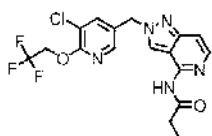
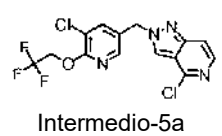
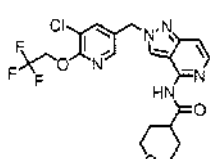
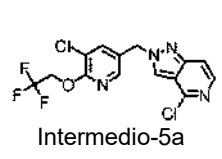
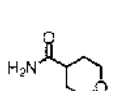
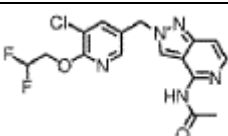
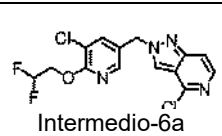
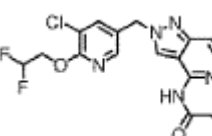
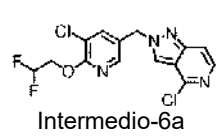
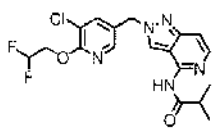
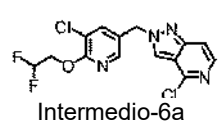
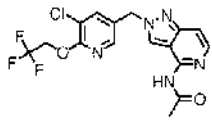
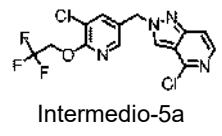
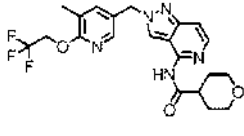
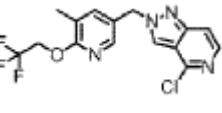
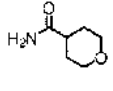
30 Una mezcla de 4-cloro-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (25 mg, 0,070 mmol, Intermedio-1a), ácido (1H-pirazol-5-il)borónico hidrato (27 mg, 0,21 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (13 mg, 0,014 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (12 mg, 0,028 mmol) y fosfato potásico (45 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) se agita a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc (5 ml) y se lava con agua (5 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio catiónico fuerte (BondElute(marca registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.) y después por LC-MS preparativa para dar 2,9 mg (rendimiento del 11 %) del compuesto del título.

35 Los siguientes ejemplos se preparan usando el Método G, H, J, K, L, M, o N a partir de materiales de partida y reactivos mostrados en la Tabla 7-1 a 7-55 y la Tabla 8-1 a 8-15. El tiempo de retención y la MS observada (modo positivo o negativo) por LC-MS de todos los ejemplos se describen en la Tabla 9-1 a 9-5. Los datos de ¹H RMN del Ejemplo 1, 2, 69, 141, 149, 158, 166, 172, 174, 179, 183, 199, 220, 222, 223, 288, 301, 343, 462, y 518 se describen en la Tabla 10-1 a 10-2.

{Tabla 7-1}

Ej.	Estructura	Nombre	Material de partida	Reactivo	método
2		2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida	 Intermedio-1a		G
3		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-1a		G
4		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-2a		G
5		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-2a		G
6		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida	 Intermedio-2a		G
7		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-2a		G
8		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	 Intermedio-2a		G
9		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-3a		G
10		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida	 Intermedio-3a		G
11		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-3a		G

{Tabla 7-2}

12		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	 Intermedio-3a		
13		N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-4a		G
14		N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-4a		G
15		N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-5a		G
16		N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida	 Intermedio-5a		G
17		N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	 Intermedio-5a		G
18		N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-6a		G
19		N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida	 Intermedio-6a		G
20		N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-6a		G
21		N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-5a		G
22		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	 Intermedio-1a		G

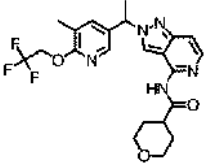
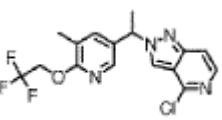
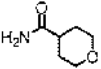
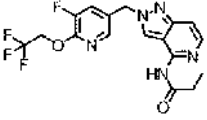
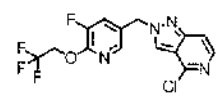
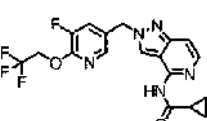
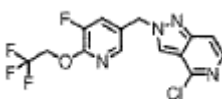
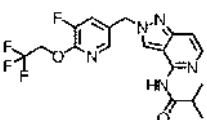
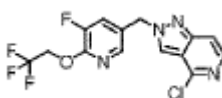
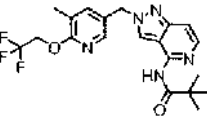
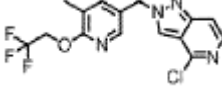
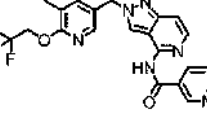
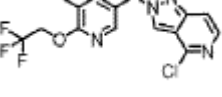
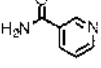
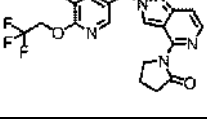
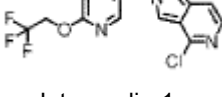
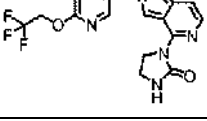
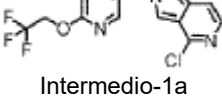
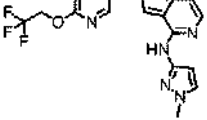
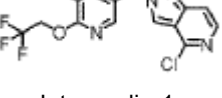
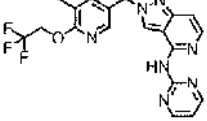
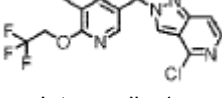
{Tabla 7-3}

23		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxazol-5-carboxamida			G
24		1,1-dimetil-3-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)urea	Intermedio-1a		G
25		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina	Intermedio-1a		G
26		3-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxazolidin-2-ona	Intermedio-1a		G
27		(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)carbamato de etilo	Intermedio-1a		G
28		N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida	Intermedio-4a		G
29		N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida	Intermedio-4a		G
31		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	Intermedio-1c	NH ₃	H
32		N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	Intermedio-1c	H ₂ N ⁺	H
34		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	Intermedio-1a		G
35		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoropiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	Intermedio-7a		G

{Tabla 7-4}

36		N-(2-((6-(2,2-difluoroethoxy)-5-fluoropiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
37		N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
38		N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
39		N-(2-((5-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
40		N-(2-((5-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
41		N-(2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
42		N-(2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
43		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida (enantiómero individual)			G
44		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)			G
45		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida (enantiómero individual)			G
46		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida (enantiómero individual)			G

{Tabla 7-5}

47		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il) tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-11a		G
48		N-(2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida	 Intermedio-12a		G
49		N-(2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-12a		G
50		N-(2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-12a		G
51		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pivalamida	 Intermedio-1a		G
52		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)nicotinamida	 Intermedio-1a		G
53		1-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-2-ona	 Intermedio-1a		G
54		1-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)imidazolidin-2-ona	 Intermedio-1a		G
56		N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina	 Intermedio-1a		G
57		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(pirimidin-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina	 Intermedio-1a		G

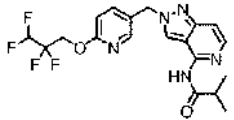
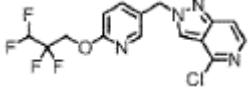
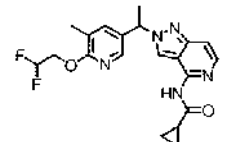
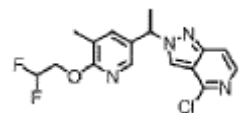
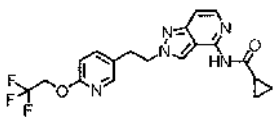
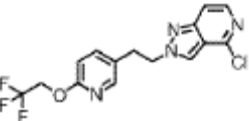
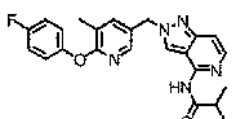
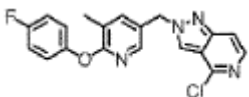
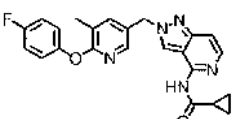
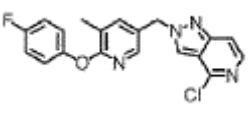
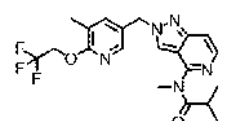
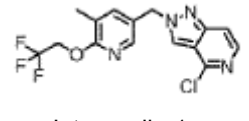
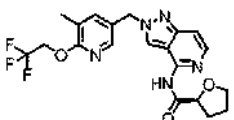
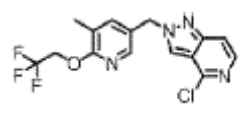
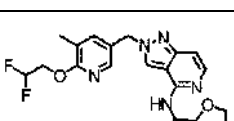
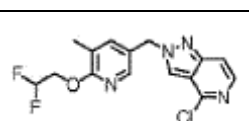
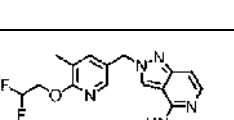
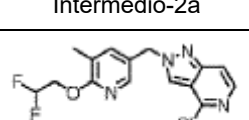
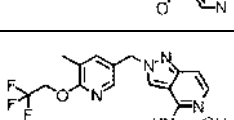
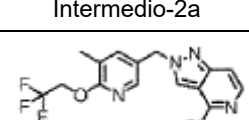
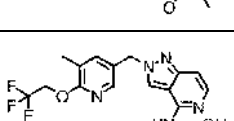
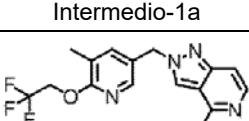
{Tabla 7-6}

58		N-(2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
59		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida			G
60		3-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1,1-dimetilurea			G
61		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pivalamida			G
62		N-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
63		N-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
65		N-(2-((6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
66		N-(2-((6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
67		N-(2-(4-(trifluorometoxi)encil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
68		2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)		NH ₃	J
69		N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H

{Tabla 7-7}

70		(S)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(tetrahidrofurano-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
71		N-ciclopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
72		N-ciclobutil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
73		N-(ciclopropilmetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
74		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
75		N-(2-metoxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
76		(R)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
77		N-(3-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida			G
78		N-(3-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G

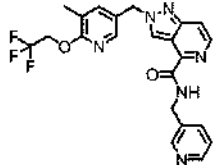
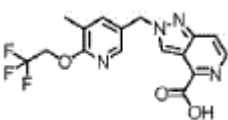
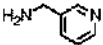
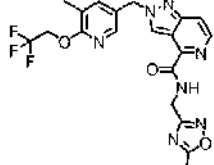
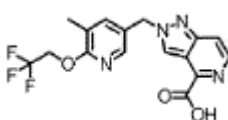
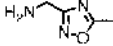
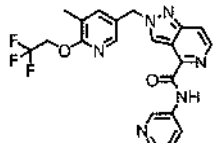
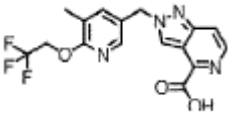
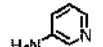
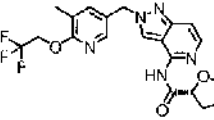
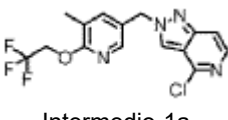
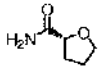
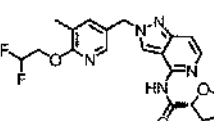
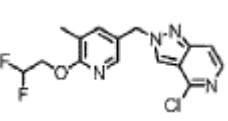
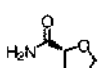
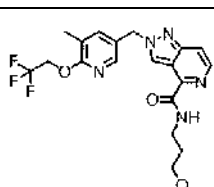
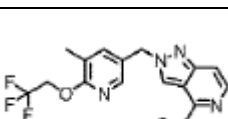
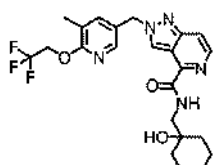
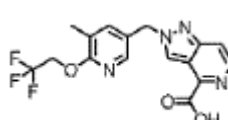
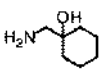
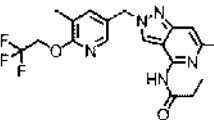
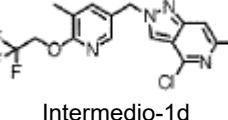
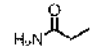
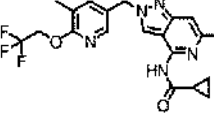
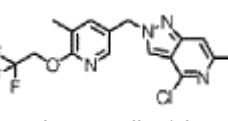
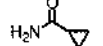
{Tabla 7-8}

79		N-(2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
80		N-(2-(1-(6-(2,2-difluoroetoxy)-5-metilpiridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)			G
81		N-(2-(2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
82		N-(2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
83		N-(2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
84		N-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
85		(S)-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida			G
86		(S)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxy)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida			G
87		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxy)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)nicotinamida			G
88		(R)-2-hidroxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida			G
89		(S)-2-hidroxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida			G

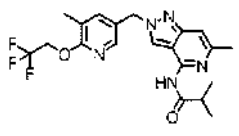
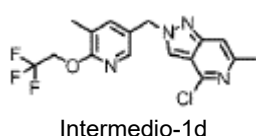
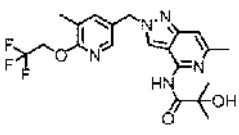
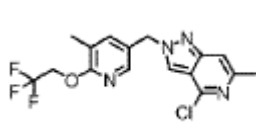
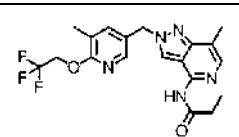
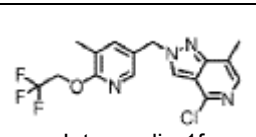
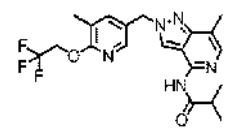
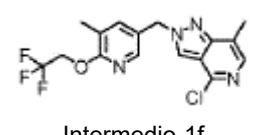
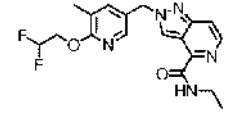
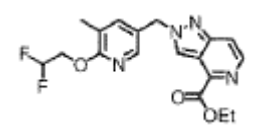
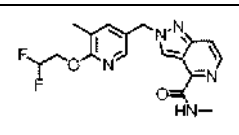
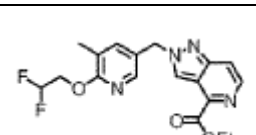
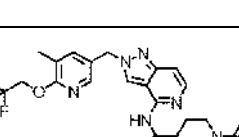
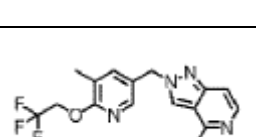
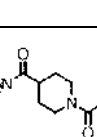
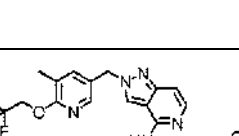
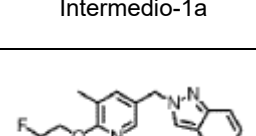
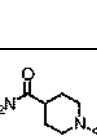
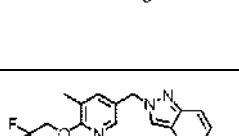
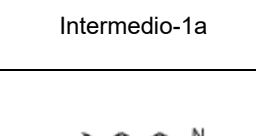
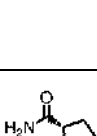
{Tabla 7-9}

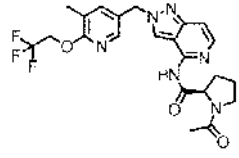
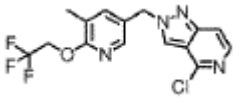
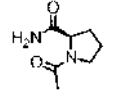
90		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida			G
91		1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)piperidin-4-carboxamida			G
92		N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			J
93		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-propil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
94		N-isobutil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
95		N-(2-etoxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
96		N-(cianometil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
97		(S)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
98		N-(2(dimetilamino)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H

{Tabla 7-10}

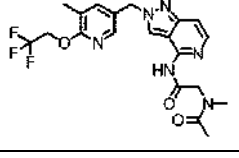
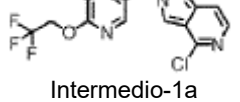
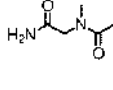
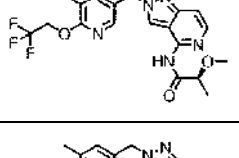
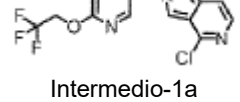
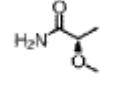
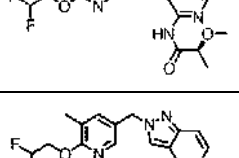
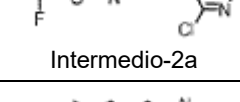
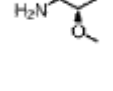
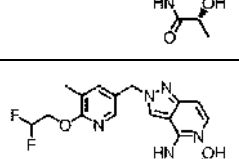
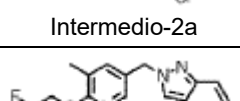
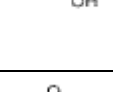
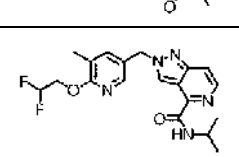
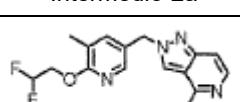
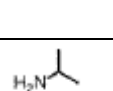
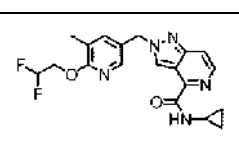
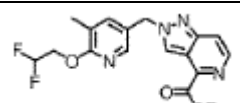
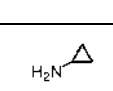
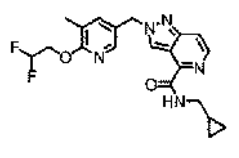
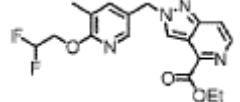
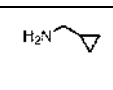
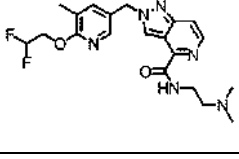
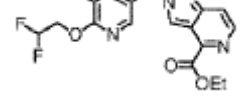
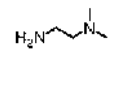
99		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(piridin-3-ilmetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
100		N-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
101		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
102		(R)-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahydrofurano-2-carboxamida	 Intermedio-1a		G
103		(R)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahydrofurano-2-carboxamida	 Intermedio-2a		G
104		N-(3-metoxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
105		N-((1-hidroxiciclohexil)metil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
106		N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida	 Intermedio-1d		G
107		N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-1d		G

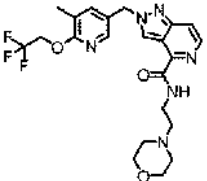
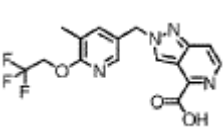
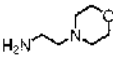
{Tabla 7-11}

108		N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi) piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-1d		G
109		2-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi) piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida	 Intermedio-1d		G
110		N-(7-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi) piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida	 Intermedio-1f		G
111		N-(7-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi) piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-1f		G
112		2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		K
113		2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		K
114		1-isobutiril-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)piperidin-4-carboxamida	 Intermedio-1a		G
115		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-carboxamida	 Intermedio-1a		G
116		(S)-1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida	 Intermedio-1a		G

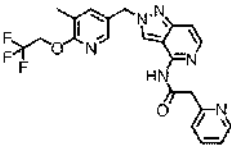
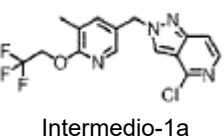
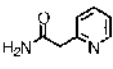
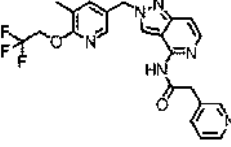
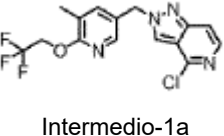
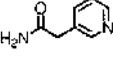
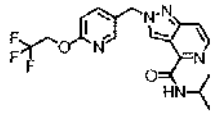
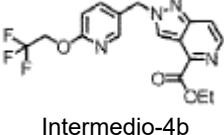
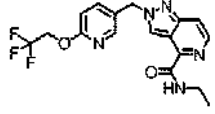
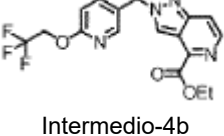
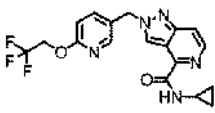
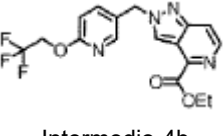
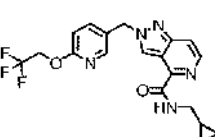
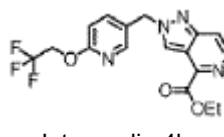
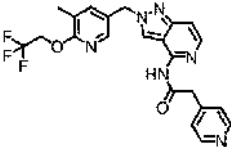
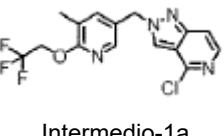
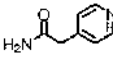
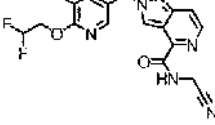
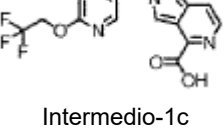
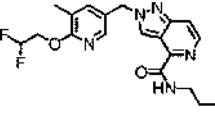
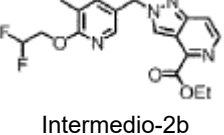
117		(R)-1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida	 Intermedio-1a		G
-----	---	--	---	---	---

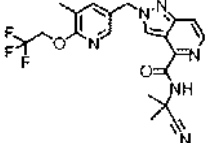
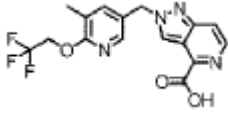
{Tabla 7-12}

118		N-metil-N-(2-((2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)-2-oxoetil)acetamida	 Intermedio-1a		G
119		(S)-2-metoxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida	 Intermedio-1a		G
120		(S)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-metoxipropanamida	 Intermedio-2a		G
121		(R)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxipropanamida	 Intermedio-2a		G
122		(S)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxipropanamida	 Intermedio-2a		G
123		2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		L
124		N-ciclopropil-2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		L
125		N-(ciclopropilmetil)-2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		L
126		2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		L

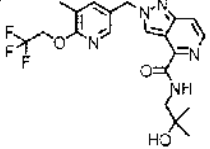
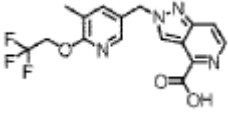
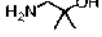
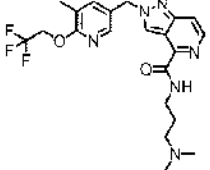
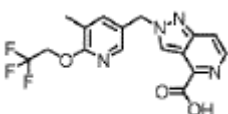
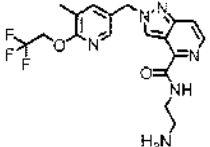
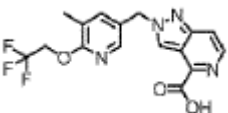
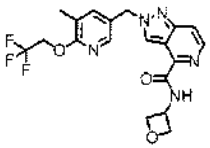
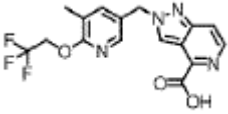
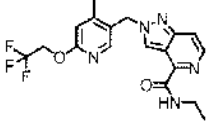
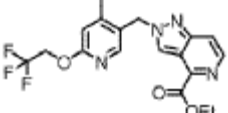
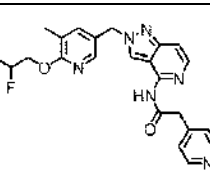
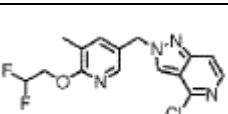
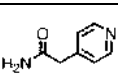
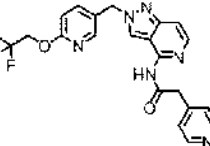
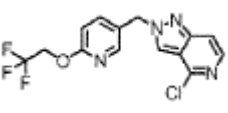
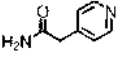
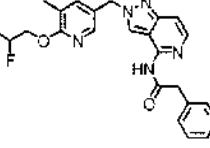
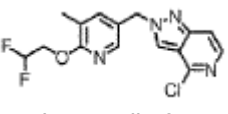
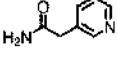
127		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
-----	---	--	---	---	---

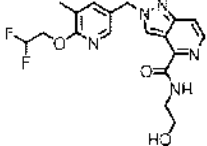
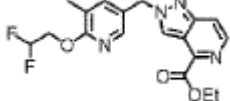
{Tabla 7-13}

128		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-2-il)acetamida	 Intermedio-1a		G
129		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida	 Intermedio-1a		G
130		N-isopropil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-4b		L
131		N-etil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-4b		K
132		N-ciclopropil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-4b		L
133		N-(ciclopropilmetil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-4b		L
134		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-1a		G
135		N-(cianometil)-2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
136		2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-propil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		L

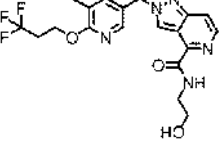
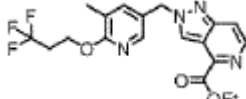
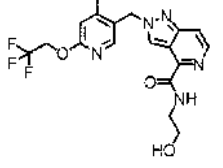
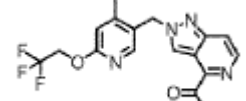
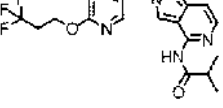
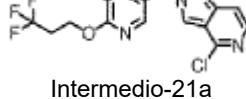
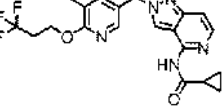
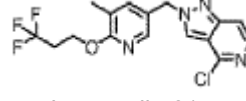
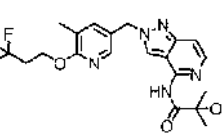
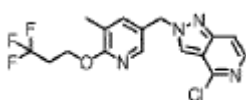
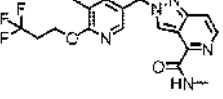
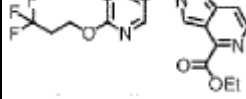
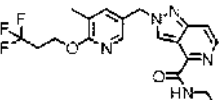
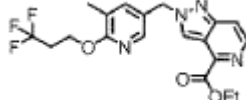
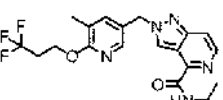
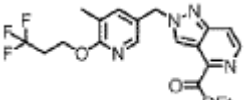
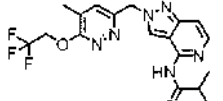
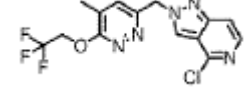
137		N-(2-cianopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
-----	---	---	---	---	---

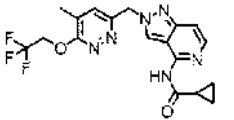
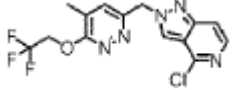
{Tabla 7-14}

138		N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
139		N-(3-(dimetilamino)propil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
140		N-(2-aminoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
142		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-N-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
144		N-etil-2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-20b		K
145		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-2a		G
146		2-(piridin-4-il)-N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-4a		G
147		N-(2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida	 Intermedio-2a		G

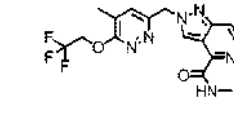
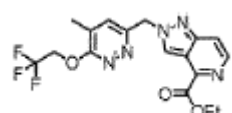
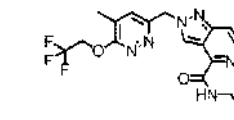
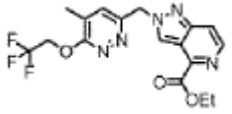
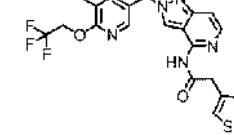
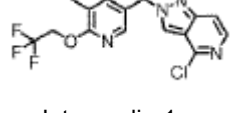
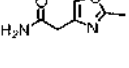
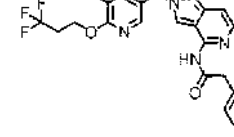
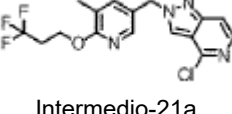
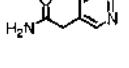
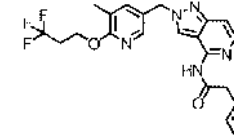
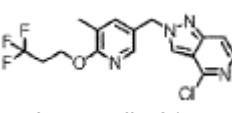
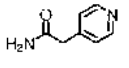
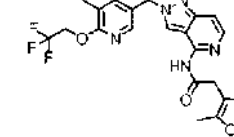
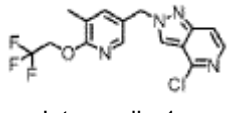
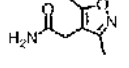
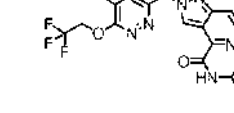
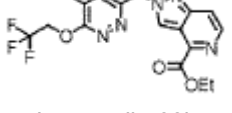
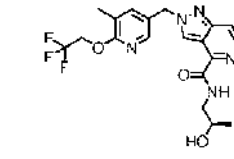
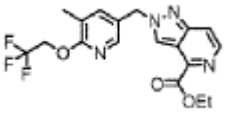
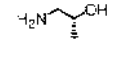
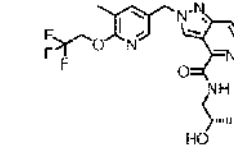
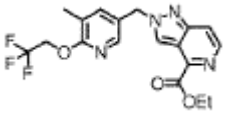
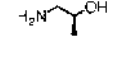
148		2-((6-(2,2-difluoroethoxy)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		L
-----	---	---	---	---	---

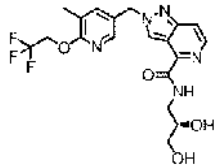
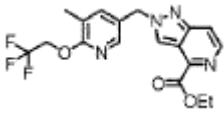
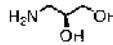
{Tabla 7-15}

149		N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		L
150		N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-6-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-20b		L
151		N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-21a		G
152		N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-21a		G
153		2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida	 Intermedio-21a		G
154		N-metil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		K
155		N-etil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		K
156		N-isopropil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		L
157		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-22a		G

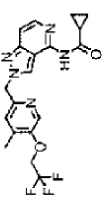
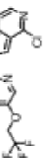
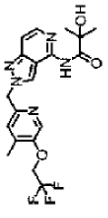
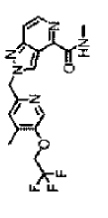
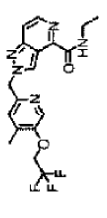
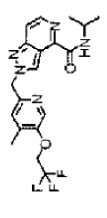
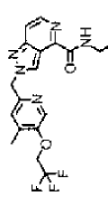
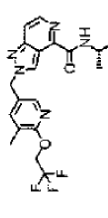
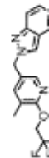
158		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-22a		G
-----	---	--	--	---	---

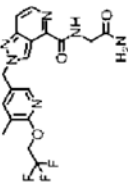
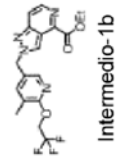
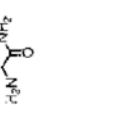
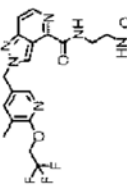
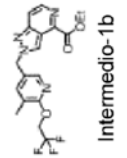
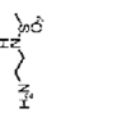
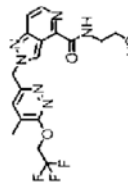
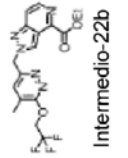
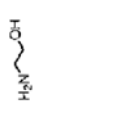
{Tabla 7-16}

159		N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-22b	H_2N^-	K
160		N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-22b	H_2N^-	K
161		N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(2-metiltiazol-4-il)acetamida	 Intermedio-1a		G
162		N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida	 Intermedio-21a		G
163		N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-21a		G
164		2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida	 Intermedio-1a		G
165		N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-22b	H_2N^-	L
166		(R)-N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
167		(S)-N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L

168		(S)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
-----	---	--	---	---	---

{Tabla 7-17}

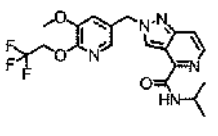
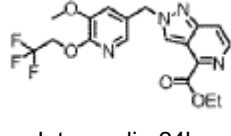
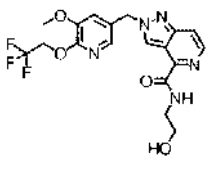
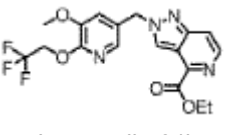
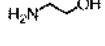
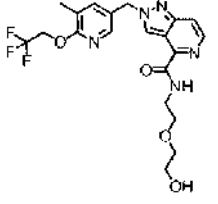
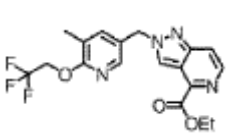
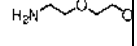
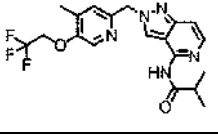
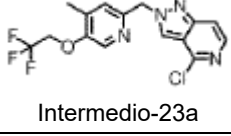
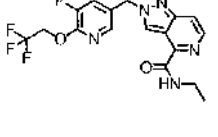
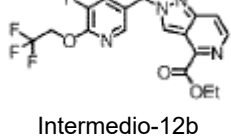
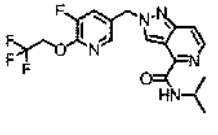
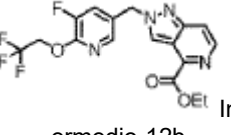
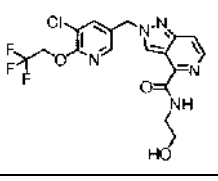
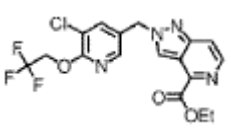
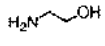
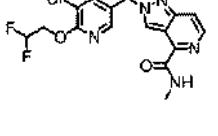
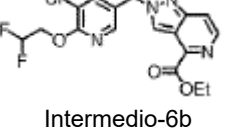
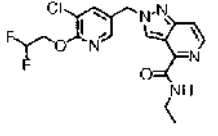
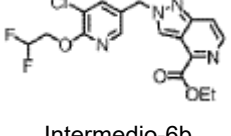
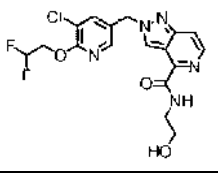
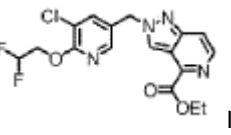
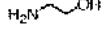
169		N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-23a		G
170		2-hidroxi-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida	 Intermedio-23a		G
171		N-metil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		K
172		N-etil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		K
173		N-isopropil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		L
174		N-(2-hidroxi-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		L
175		(S)-N-(1-hidroxi-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L

176		N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
177		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
178		N-(2-hidroxi-etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-22b		L

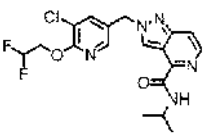
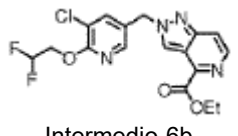
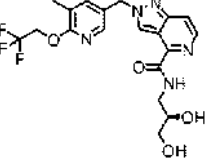
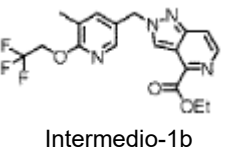
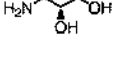
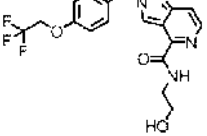
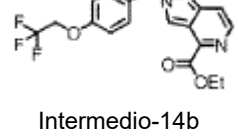
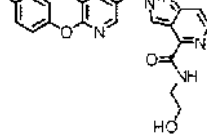
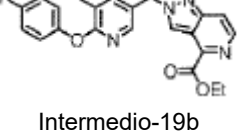
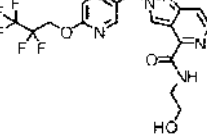
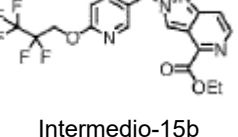
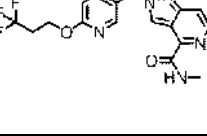
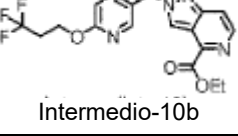
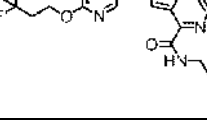
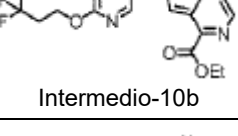
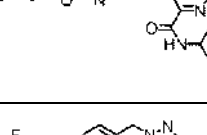
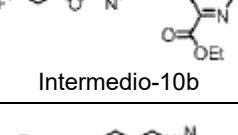
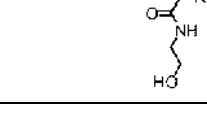
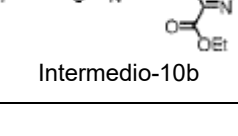
{Tabla 7-18}

179		N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;	 Intermedio-1b		L
180		2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		L
181		N-(2-cianoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
182		N-(2-cianoetil)-2-((6-(2,2-difluoroetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-2b		L
183		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
184		N-(2-((5-metoksi-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-24a		G
185		N-(2-((5-metoksi-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-24a		G
186		2-((5-metoksi-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-24b		K
187		N-etil-2-((5-metoksi-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-24b		K

{Tabla 7-19}

188		N-isopropil-2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
189		N-(2-hidroxietil)-2-((5-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
190		N-(2-(2-hidroxitoxi)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
191		N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
192		N-etil-2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
193		2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
194		2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
195		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
196		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
197		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

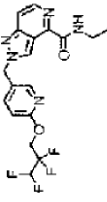
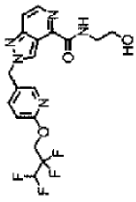
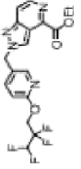
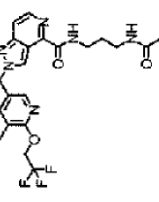
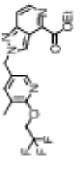
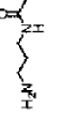
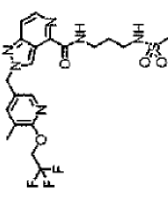
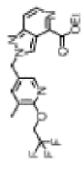
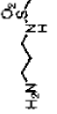
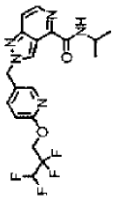
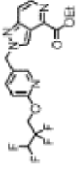
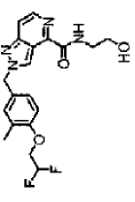
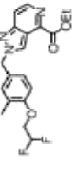
{Tabla 7-20}

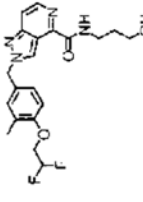
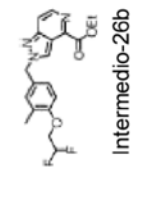
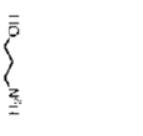
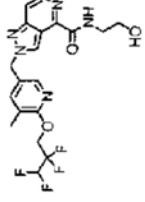
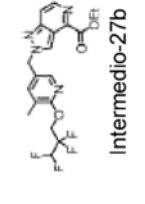
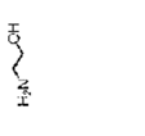
198		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
199		(R)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
200		N-(2-hidroxietil)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
201		2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
202		N-(2-hidroxietil)-2-((6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
203		N-metil-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
204		N-etil-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
205		N-isopropil-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
206		N-(2-hidroxietil)-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

{Tabla 7-21}

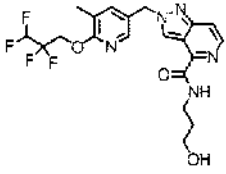
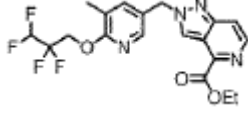
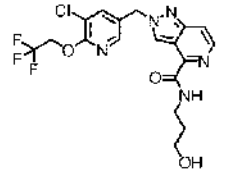
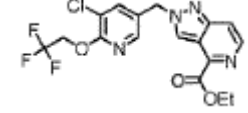
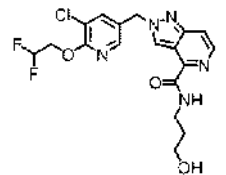
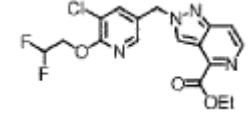
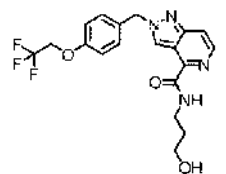
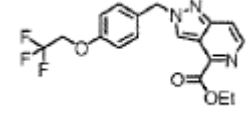
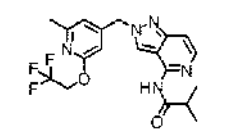
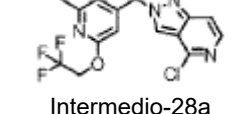
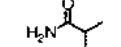
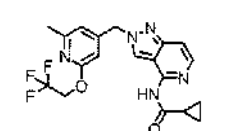
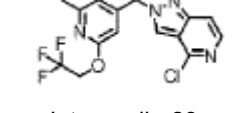
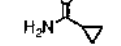
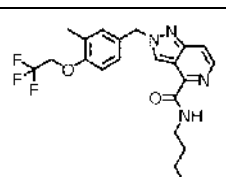
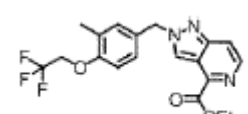
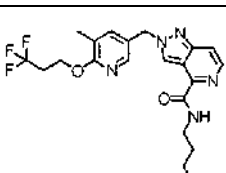
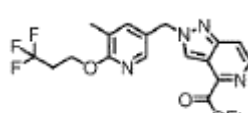
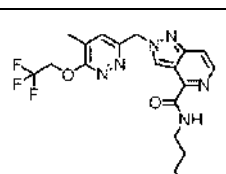
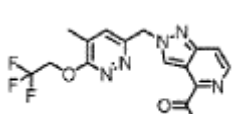
207		(S)-N-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
208		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
			Intermedio-1b		
209		N-(3-amino-3-oxopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
210		N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
211		N-(2-hidroxietil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
212		N-(4-hidroxiutil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
213		N-(3-hidroxiutil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
214		N-(2-hidroxiutil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

{Tabla 7-22}

215		N-etil-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-13b		K
216		N-(2-hidroxi-etil)-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-13b		L
217		N-(3-acetamidopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
218		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonamido)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
219		N-isopropil-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-13b		L
220		2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-26b		L

221		2-(4-(2,2-difluoroethoxy)-3-methylbenzyl)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-26b		L
222		N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-27b		L

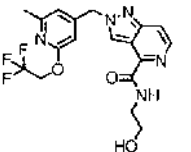
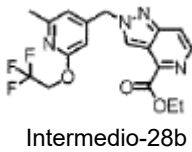
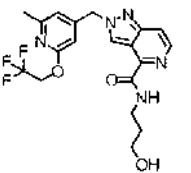
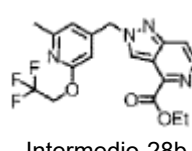
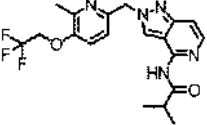
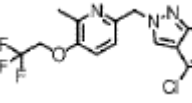
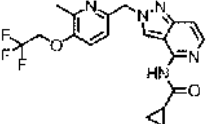
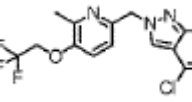
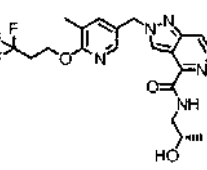
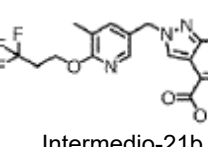
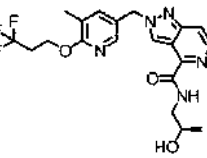
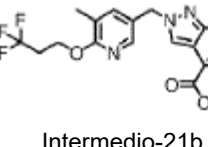
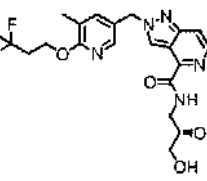
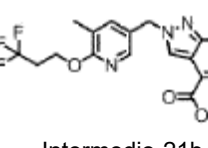
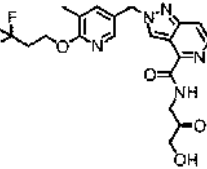
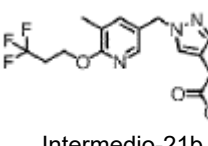
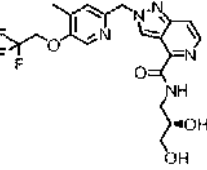
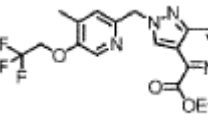
{Tabla 7-23}

223		N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-27b		L
224		2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-5b		L
225		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-6b		L
226		N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-24b		L
227		N-(2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-28a		G
228		N-(2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-28a		G
229		N-(3-hidroxipropil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-25b		L
230		N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		L
231		N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-22b		L

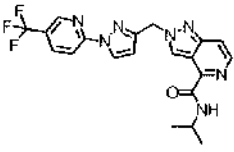
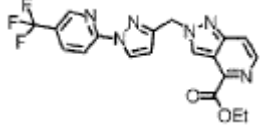
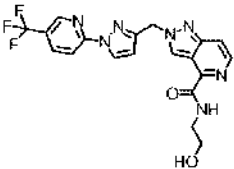
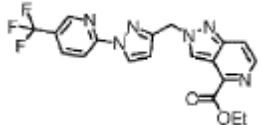
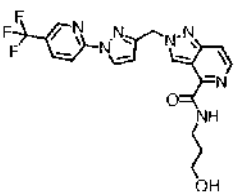
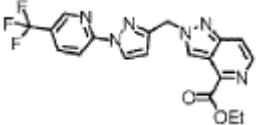
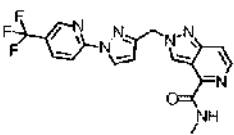
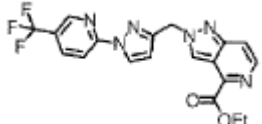
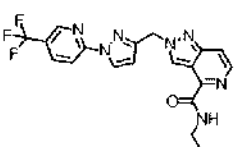
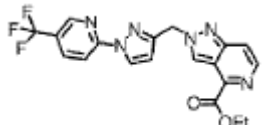
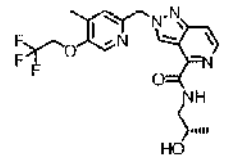
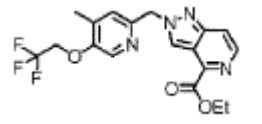
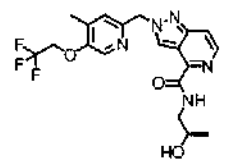
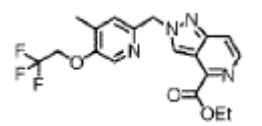
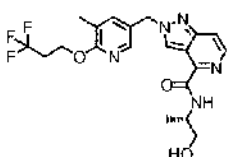
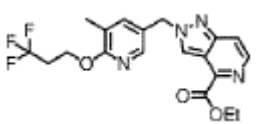
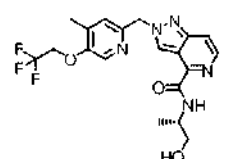
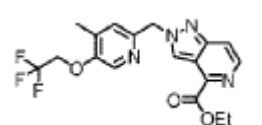
{Tabla 7-24}

232		N-(3-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;			L
233		N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metoksi-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
234		2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il) metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
235		2-((6-(4-fluorofenoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
236		N-(3-hidroxiopropil)-2-((6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
237		N-(3-hidroxiopropil)-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
238		N-metil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-4-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
239		N-etil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-4-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
240		N-isopropil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

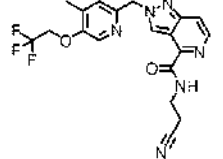
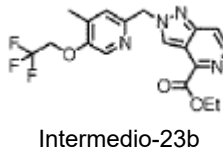
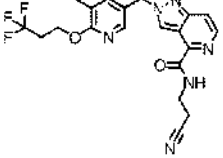
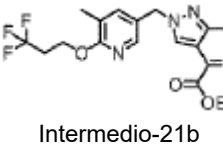
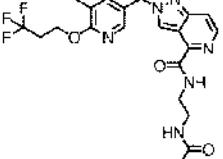
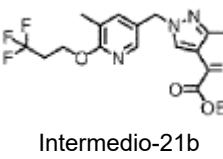
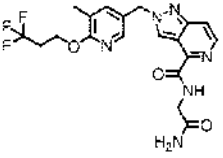
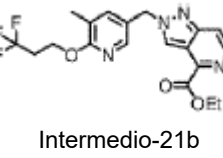
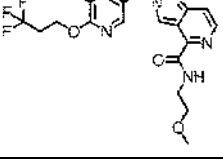
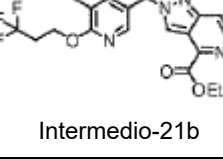
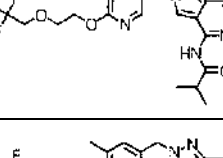
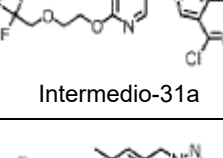
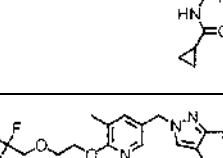
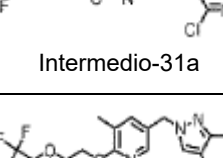
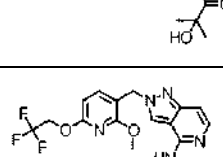
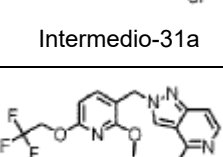
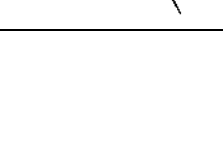
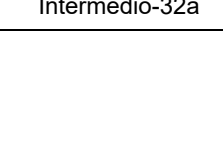
{Tabla 7-25}

241		N-(2-hidroxietil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-28b		L
242		N-(3-hidroxiampil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-28b		L
243		N-(2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-29a		G
244		N-(2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-29a		G
245		(S)-N-(2-hidroxiampil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		L
246		(R)-N-(2-hidroxiampil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		L
247		(S)-N-(2,3-dihidroxiampil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		L
248		(R)-N-(2,3-dihidroxiampil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		L
249		(S)-N-(2,3-dihidroxiampil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		L

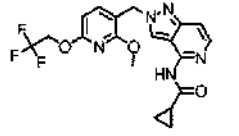
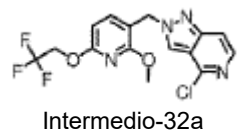
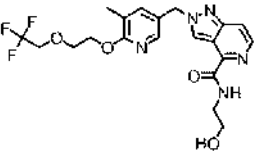
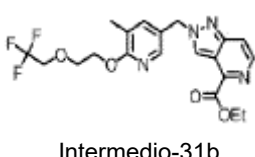
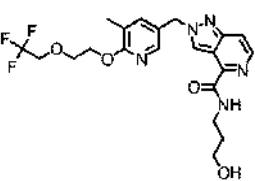
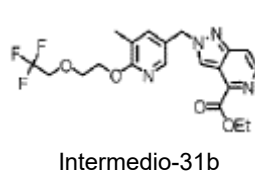
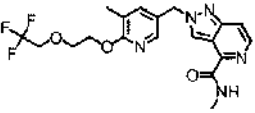
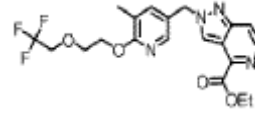
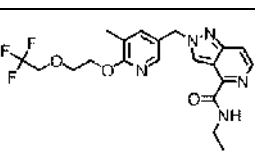
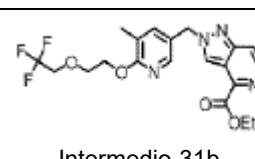
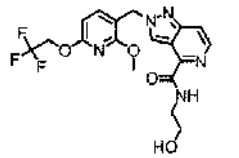
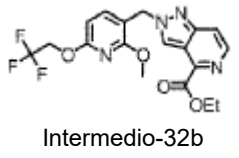
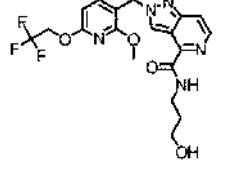
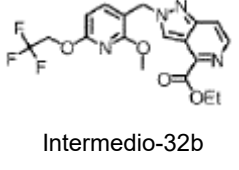
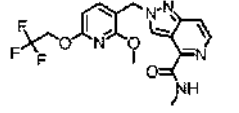
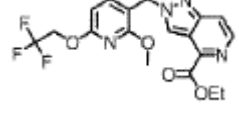
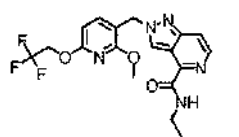
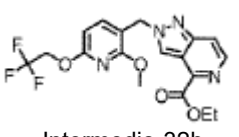
{Tabla 7-26}

250		N-isopropil-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-30b		L
251		N-(2-hidroxietil)-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-30b		L
252		N-(3-hidroxiopropil)-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-30b		L
253		N-metil-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-30b		K
254		N-etil-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-30b		K
255		(S)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		L
256		(R)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		L
257		(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-21b		L
258		(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		L

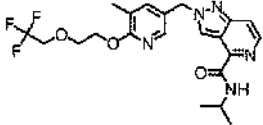
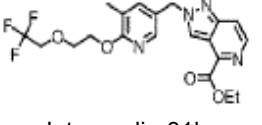
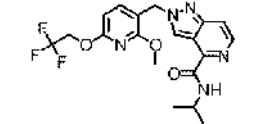
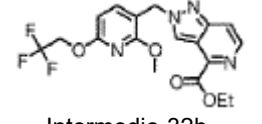
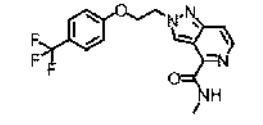
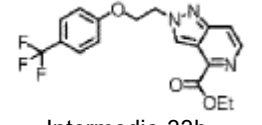
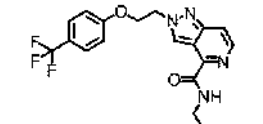
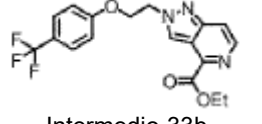
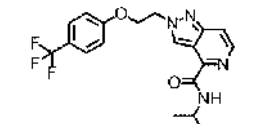
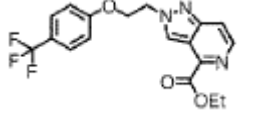
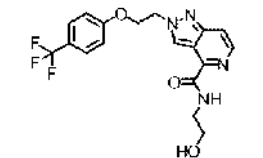
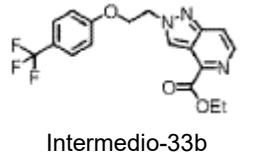
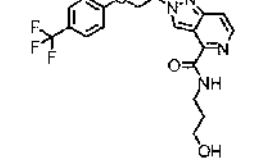
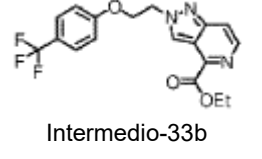
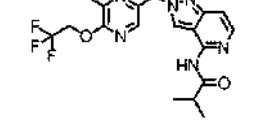
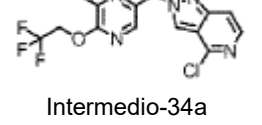
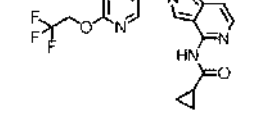
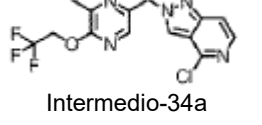
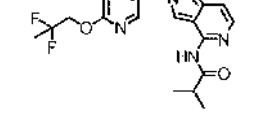
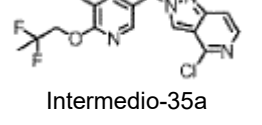
{Tabla 7-27}

259		N-(2-cianoetil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
260		N-(2-cianoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
261		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
262		N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
263		N-(2-metoxietil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
264		N-(2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
265		N-(2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
266		2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida			G
267		N-(2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G

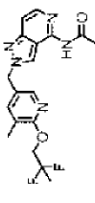
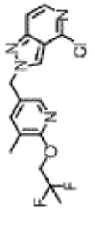
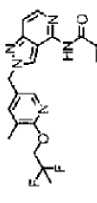
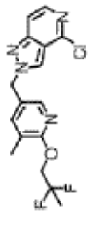
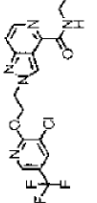
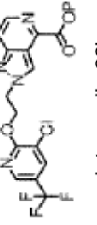
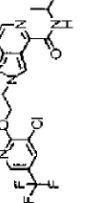
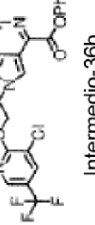
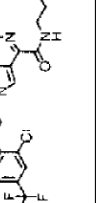
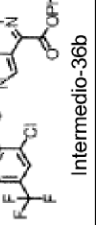
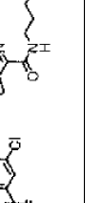
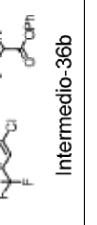
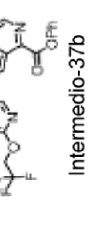
{Tabla 7-28}

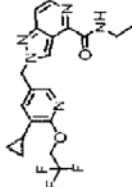
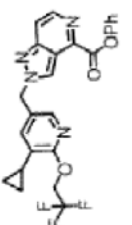
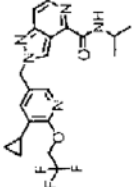
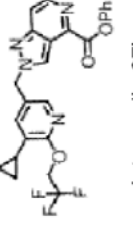
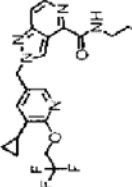
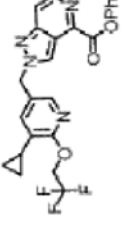
268		N-(2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-32a		G
269		N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-31b		L
270		N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-31b		L
271		N-metil-2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-31b		K
272		N-etil-2-((5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-31b		K
273		N-(2-hidroxietil)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-32b		L
274		N-(3-hidroxipropil)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-32b		L
275		2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-32b		K
276		N-etil-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-32b		K

{Tabla 7-29}

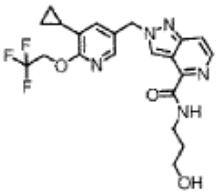
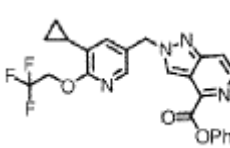
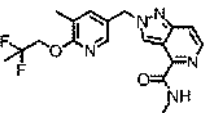
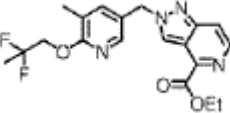
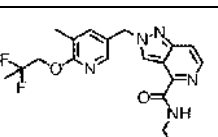
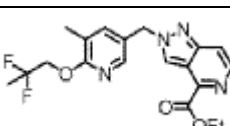
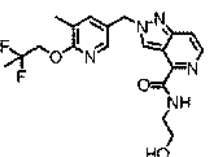
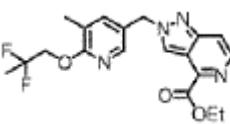
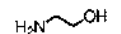
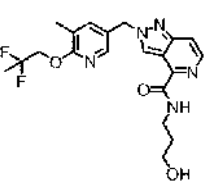
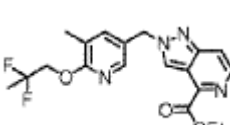
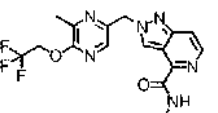
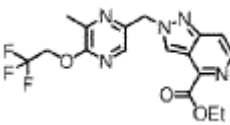
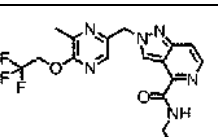
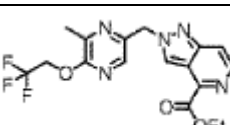
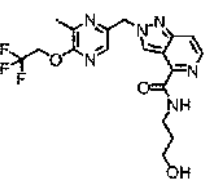
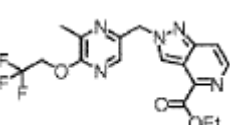
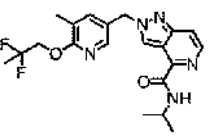
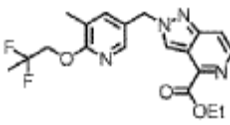
277		N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-31b		L
278		N-isopropil-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-32b		L
279		N-metil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-33b		K
280		N-etil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-33b		K
281		N-isopropil-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-33b		L
282		N-(2-hidroxi)etil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-33b		L
283		N-(3-hidroxi)propil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-33b		L
284		N-(2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutilamida	 Intermedio-34a		G
285		N-(2-((2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-34a		G
286		N-(2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutilamida	 Intermedio-35a		G

{Tabla 7-30}

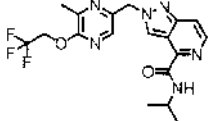
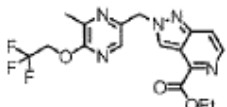
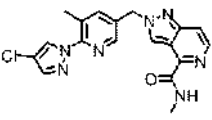
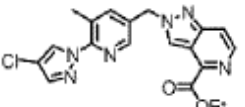
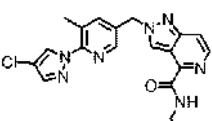
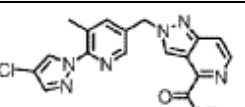
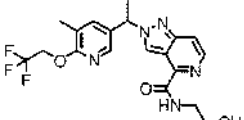
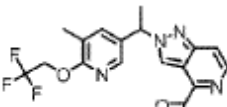
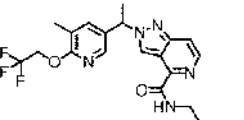
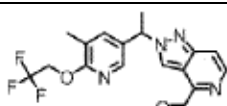
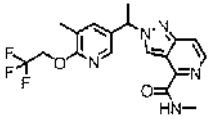
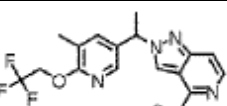
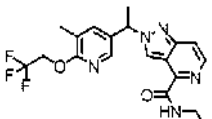
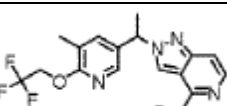
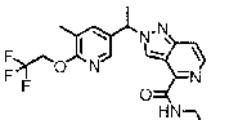
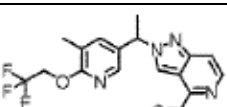
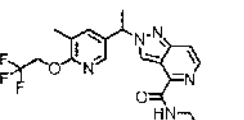
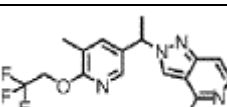
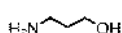
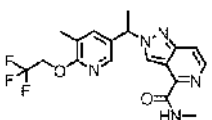
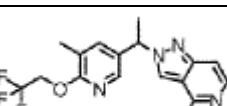
287		N-(2-((6-(2,2-difluoropropoxy)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
288		N-(2-((6-(2,2-difluoropropoxy)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida			G
290		2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
291		2-(2-((3-cloro-5-(trifluoroetil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
292		2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-(2-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
293		2-(2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-(3-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
294		2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J

295		2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
296		2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
297		2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J

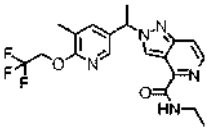
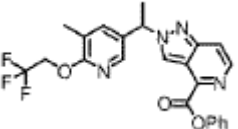
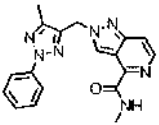
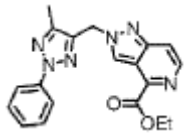
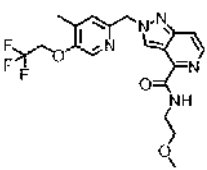
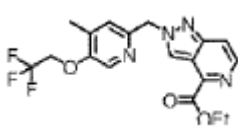
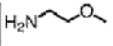
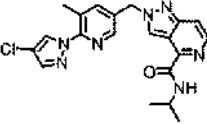
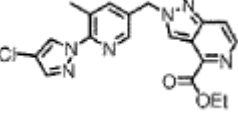
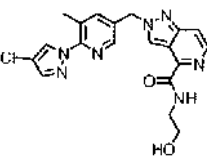
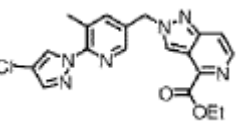
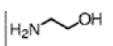
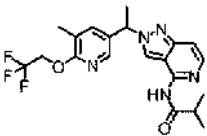
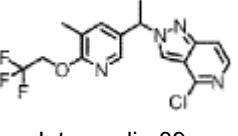
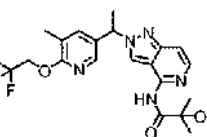
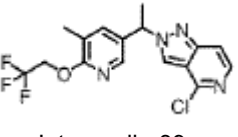
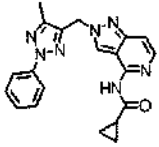
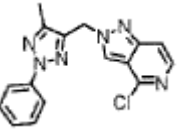
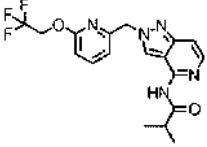
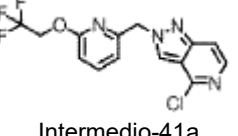
{Tabla 7-31}

298		2-((5-ciclopil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-N-(3-hidroxipiril)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
299		2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
300		2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
301		2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
302		2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipiril)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
303		N-metil-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
304		N-etil-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
305		N-(3-hidroxipiril)-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
306		2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopiril-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

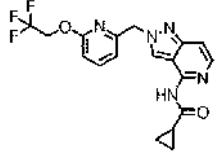
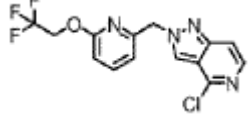
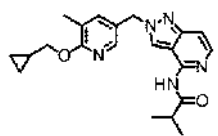
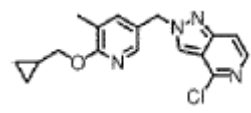
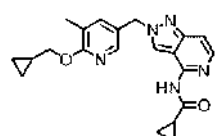
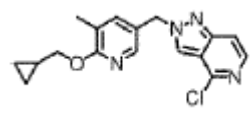
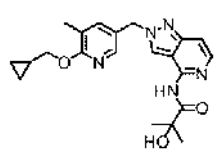
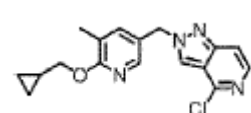
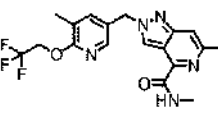
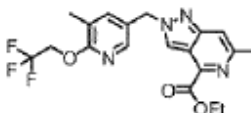
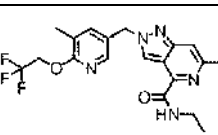
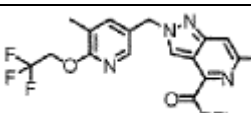
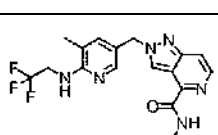
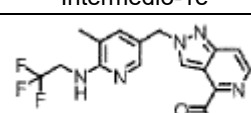
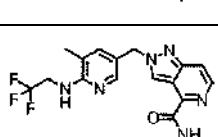
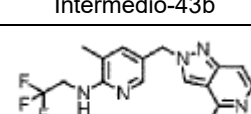
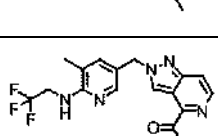
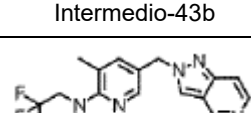
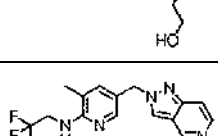
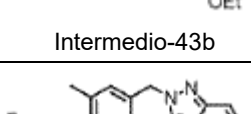
{Tabla 7-32}

307		N-isopropil-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
308		2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
309		2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
310		N-(2-hidroxi-etil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
311		N-(3-hidroxi-propil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
312		N-metil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			K
313		N-etil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			K
314		N-(2-hidroxi-etil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			J
315		N-(3-hidroxi-propil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			J
316		N-metil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			J

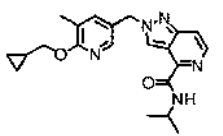
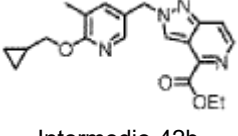
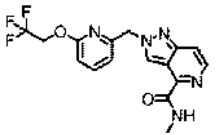
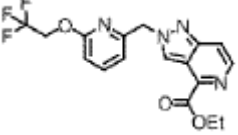
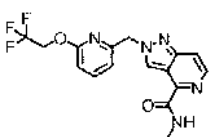
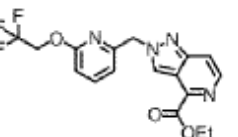
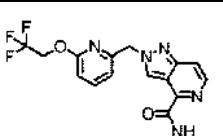
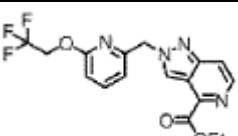
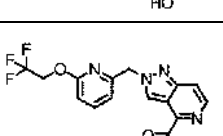
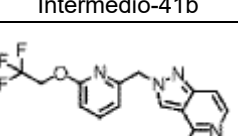
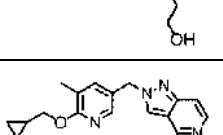
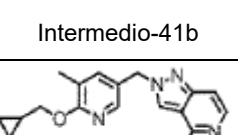
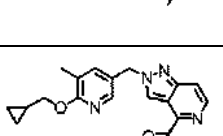
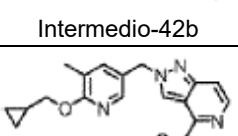
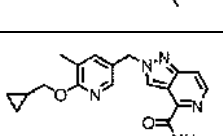
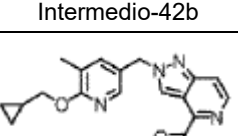
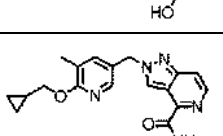
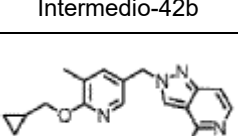
{Tabla 7-33}

317		N-etil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-39b		j
318		N-metil-2-((5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-40b		K
319		N-(2-metoxietil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-23b		L
320		2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-38b		L
321		2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-38b		L
322		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida (enantiómero individual)	 Intermedio-39a		G
323		2-hidroxi-2-metil-N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida (enantiómero individual)	 Intermedio-39a		G
324		N-(2-((5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-40a		G
325		N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-41a		G

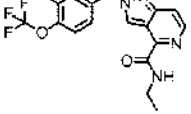
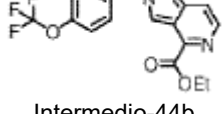
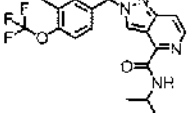
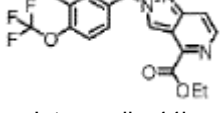
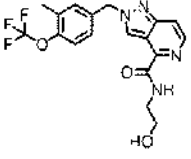
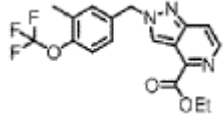
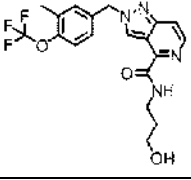
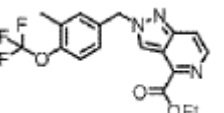
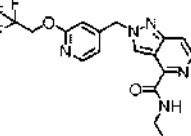
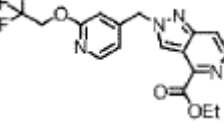
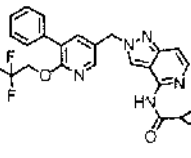
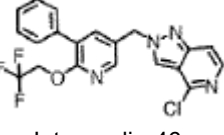
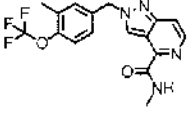
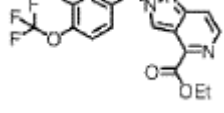
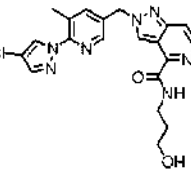
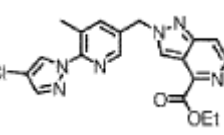
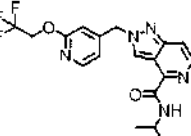
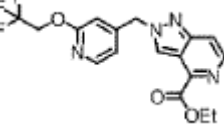
{Tabla 7-34}

326		N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-41a		G
327		N-(2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-42a		G
328		N-(2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-42a		G
329		N-(2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	 Intermedio-42a		G
330		N,6-dimetil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1e		K
331		N-etil-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1e		K
332		N-etil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-43b		K
333		N-isopropil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-43b		L
334		N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-43b		L
335		N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-43b		L

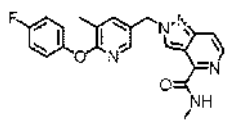
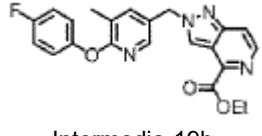
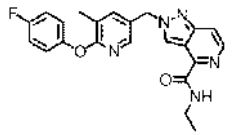
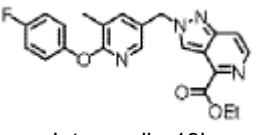
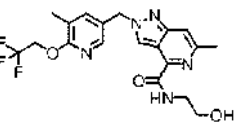
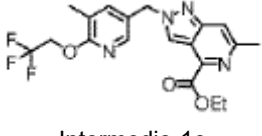
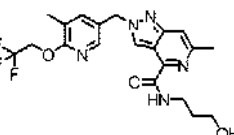
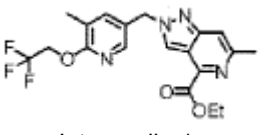
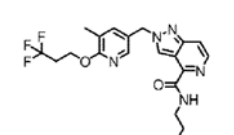
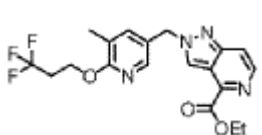
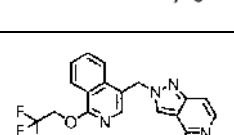
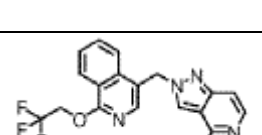
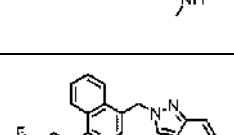
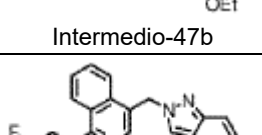
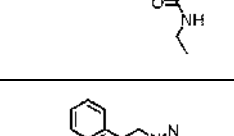
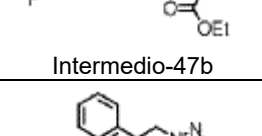
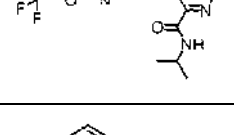
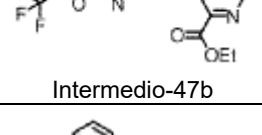
{Tabla 7-35}

336		2-((6-(ciclopilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
337		N-metil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
338		N-etil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
339		N-(2-hidroxietil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
340		N-(3-hidroxipropil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
341		2-((8-(ciclopilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
342		2-((6-(ciclopilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
343		2-((6-(ciclopilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
344		2-((6-(ciclopilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

{Tabla 7-36}

345		N-etil-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-44b		K
346		N-isopropil-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-44b		L
347		N-(2-hidroxietyl)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-44b		L
348		N-(3-hidroxiampil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-44b		L
349		N-etil-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-45b		K
350		N-(2-((5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-46a		G
351		N-metil-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-44b		K
352		2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiampil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-38b		L
353		N-isopropil-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-45b		L

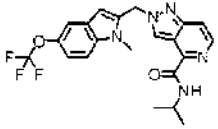
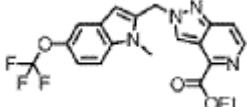
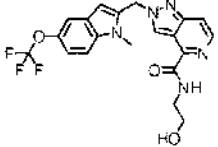
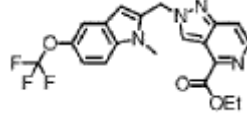
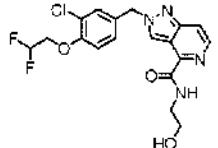
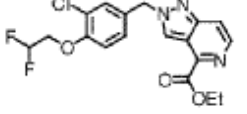
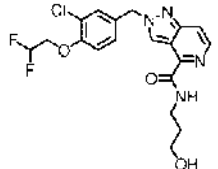
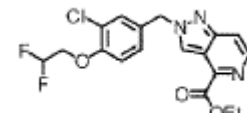
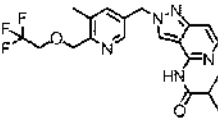
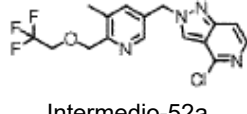
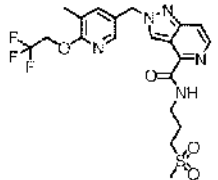
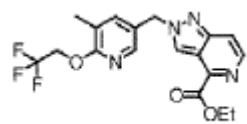
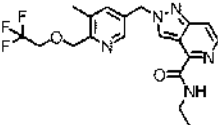
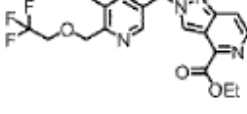
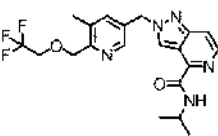
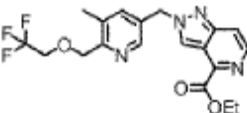
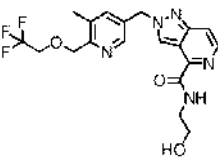
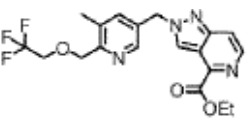
{Tabla 7-37}

354		2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	K
355		N-etil-2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	K
356		N-(2-hidroxietyl)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	L
357		N-(3-hidroxiampil)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	L
358		2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)ampil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	L
359		N-metil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	K
360		N-etil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	K
361		N-isopropil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	L
362		N-(2-hidroxietyl)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		H_2N^-	L

{Tabla 7-38}

363		N-(3-hidroxiopropil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoksi)isoquinolin-4-il) metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
364		N-etil-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
365		N-(3-hidroxiopropil)-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
366		N-isopropil-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
367		(S)-4-hidroxi-1-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-2-ona			G
368		2-((5-(2,2-difluoroetoksi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
369		2-((5-(2,2-difluoroetoksi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
370		N-metil-2-((1-metil-5-(trifluorometoksi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
371		N-etil-2-((1-metil-5-(trifluorometoksi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K

{Tabla 7-39}

372		N-isopropil-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-50b		L
373		N-(2-hidroxietil)-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-50b		L
374		2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-51b		L
375		2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-51b		L
376		N-(2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-52a		G
377		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1b		L
378		N-etil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-52b		K
379		N-isopropil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-52b		L
380		N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-52b		L

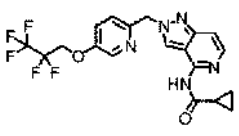
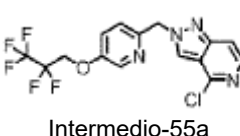
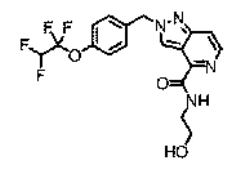
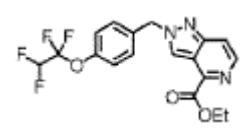
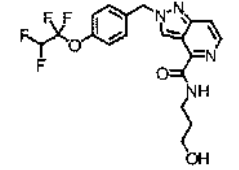
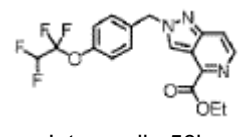
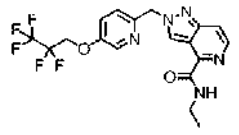
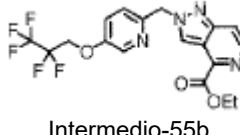
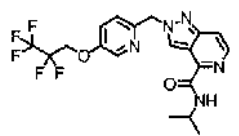
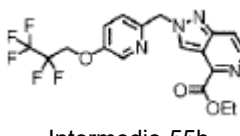
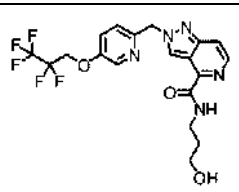
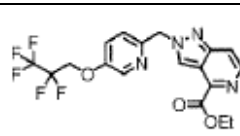
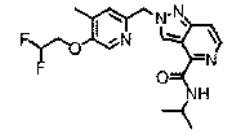
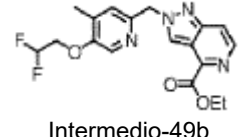
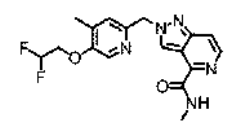
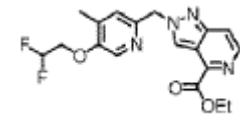
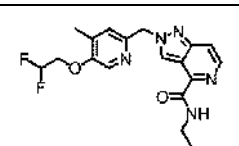
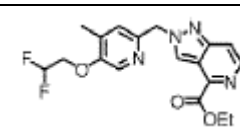
{Tabla 7-40}

381		N-(3-hidroxiampil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
382		N-(3-hidroxiampil)-2-((1-metil-5-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
383		N-(2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
384		N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
385		N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
386		N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida			G
387		N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
388		N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
389		2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida			G
390		N-(2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G

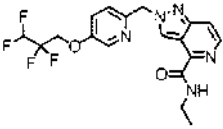
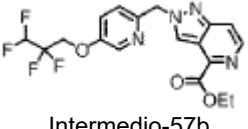
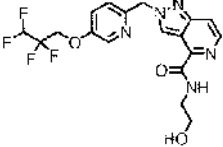
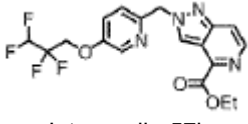
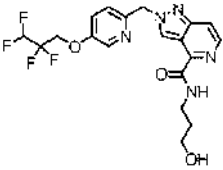
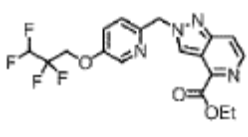
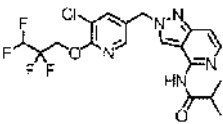
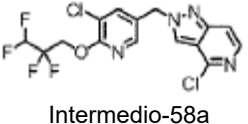
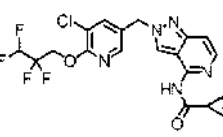
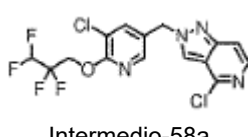
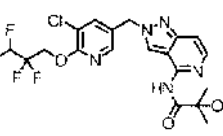
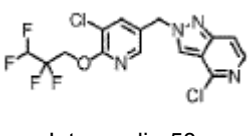
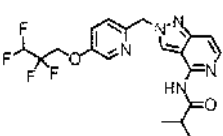
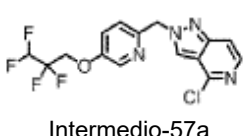
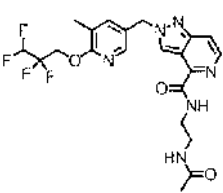
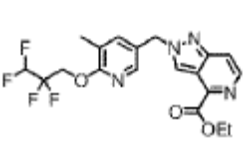
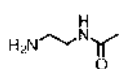
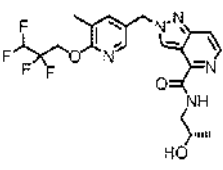
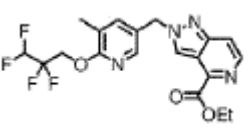
{Tabla 7-41}

391		N-(2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
392		N-metil-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
393		N-isopropil-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
394		N-(2-hidroxietil)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
395		N-(3-hidroxipropil)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
396		N-etil-2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
397		2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
398		2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
399		N-(2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G

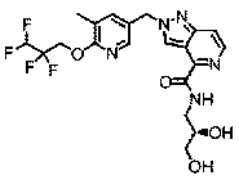
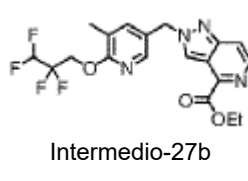
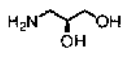
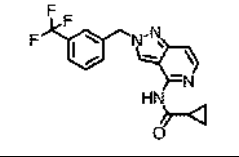
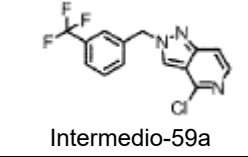
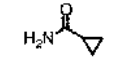
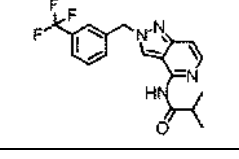
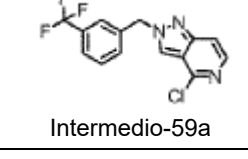
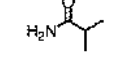
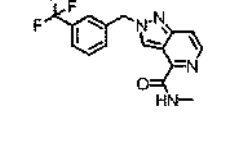
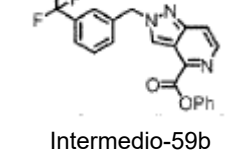
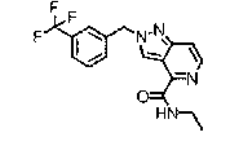
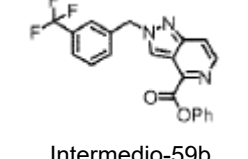
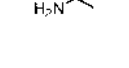
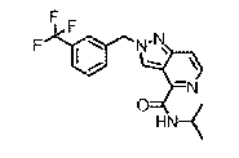
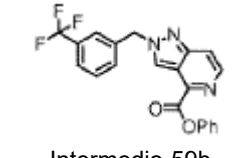
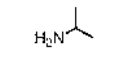
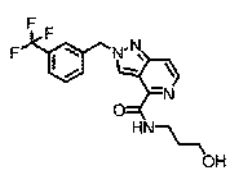
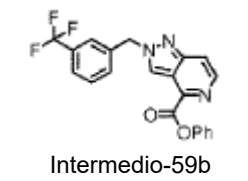
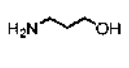
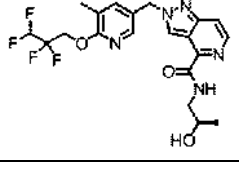
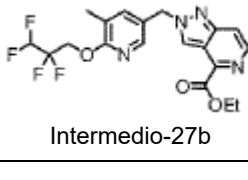
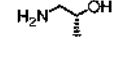
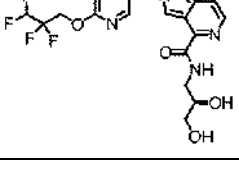
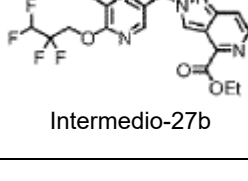
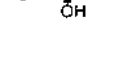
{Tabla 7-42}

400		N-(2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
401		N-(2-hidroxietyl)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
402		N-(3-hidroxiopropil)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
403		N-etil-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
404		N-isopropil-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
405		N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
406		2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
407		2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
408		2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K

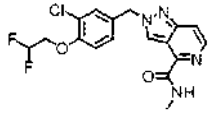
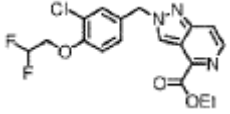
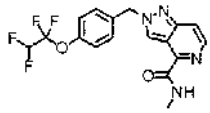
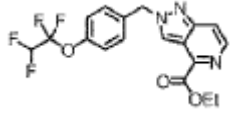
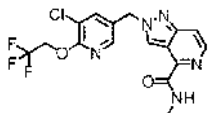
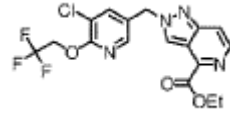
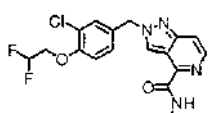
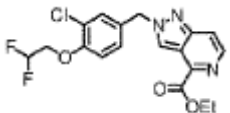
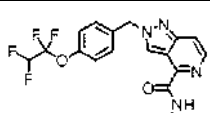
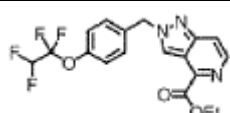
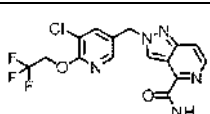
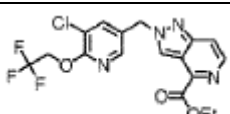
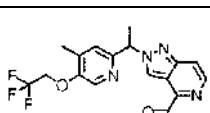
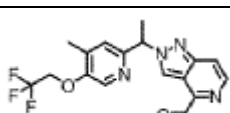
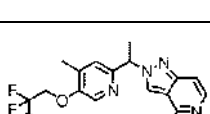
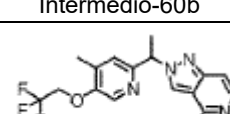
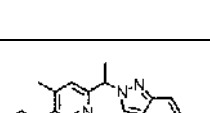
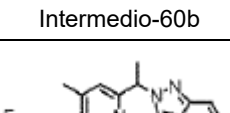
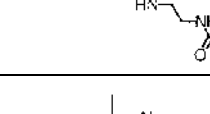
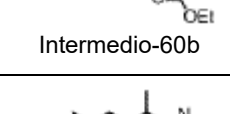
{Tabla 7-43}

409		N-etil-2-((5-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-57b		K
410		N-(2-hidroxietyl)-2-((5-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-57b		L
411		N-(3-hidroxiampil)-2-((5-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-57b		L
412		N-(2-((5-cloro-6-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-58a		G
413		N-(2-((5-cloro-6-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-58a		G
414		N-(2-((5-cloro-6-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	 Intermedio-58a		G
415		N-(2-((5-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-57a		G
416		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-27b		L
417		(S)-N-(2-hidroxiampil)-2-((5-metil-6-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-27b		L

{Tabla 7-44}

418		(S)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
419		N-(2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
420		N-(2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
421		N-metil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
422		N-etil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
423		N-isopropil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
424		N-(3-hidroxiopropil)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
425		(R)-N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
426		(R)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

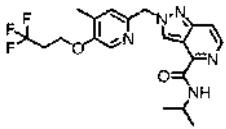
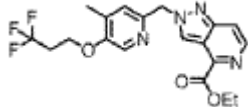
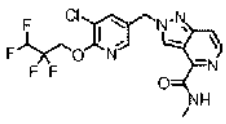
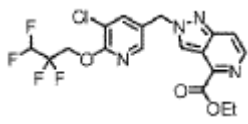
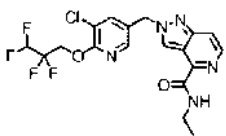
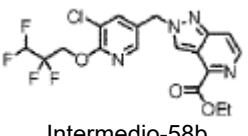
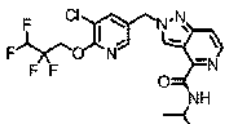
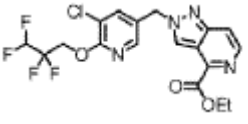
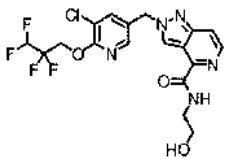
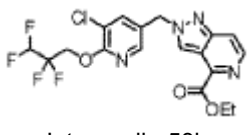
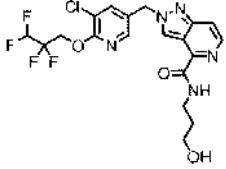
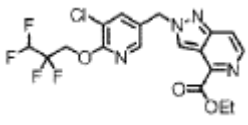
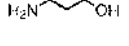
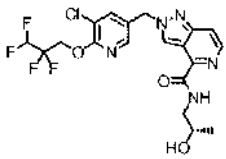
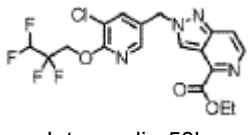
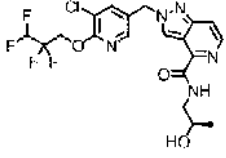
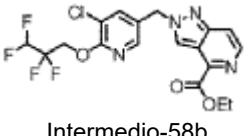
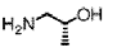
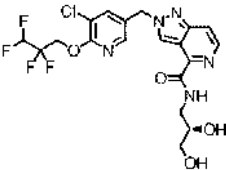
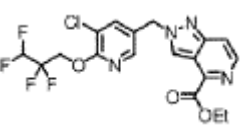
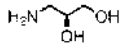
{Tabla 7-45}

427		2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)encil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
428		N-metil-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)encil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
429		2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il) metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
430		2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)encil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
431		N-etil-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)encil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
432		2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
433		N-metil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			K
434		N-etil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			K
435		N-(2-acetamidoetil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
436		N-(2-hidroxietil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L

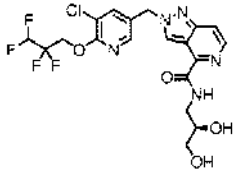
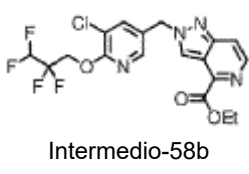
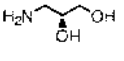
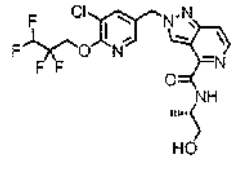
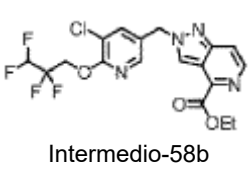
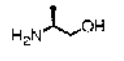
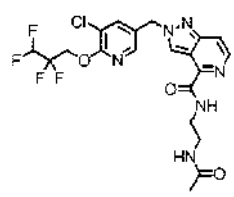
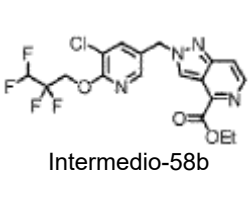
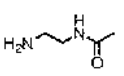
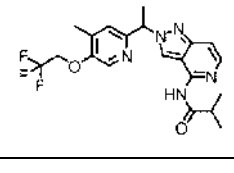
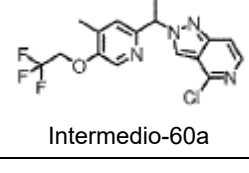
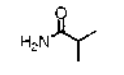
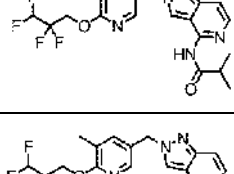
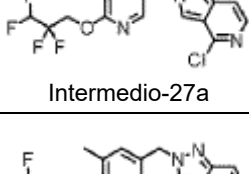
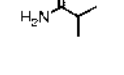
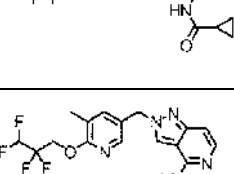
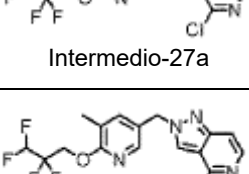
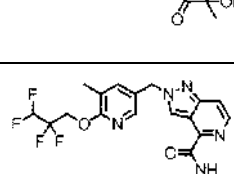
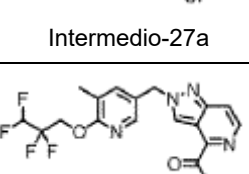
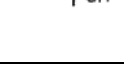
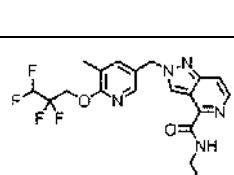
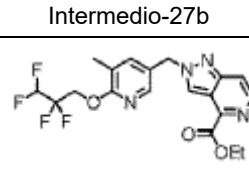
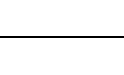
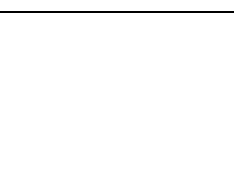
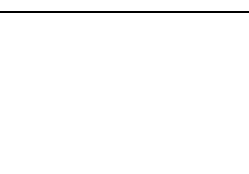
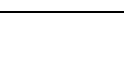
{Tabla 7-46}

437		N-(3-hidroxiopropil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
438		N-((5)-2-hidroxiopropil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
439		N-metil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
440		N-etil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
441		N-isopropil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
442		N-(2-hidroxi-etil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
443		N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			J
444		N-metil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
445		N-etil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
446		N-(2-hidroxi-etil)-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

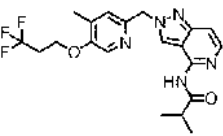
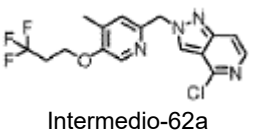
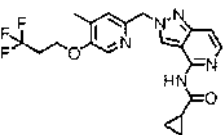
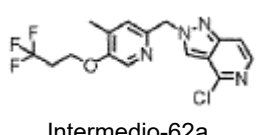
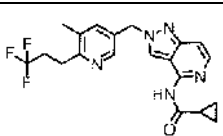
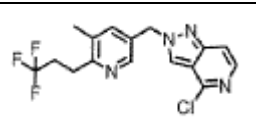
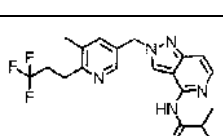
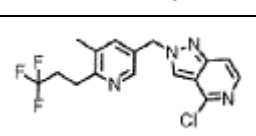
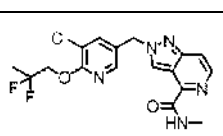
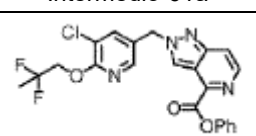
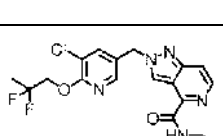
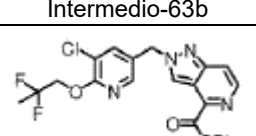
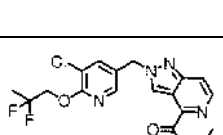
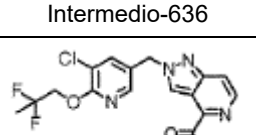
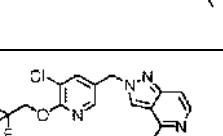
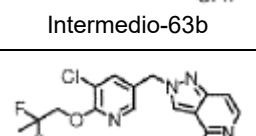
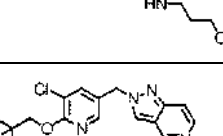
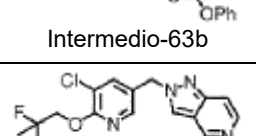
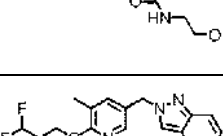
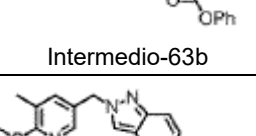
{Tabla 7-47}

447		N-isopropil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-62b		L
448		2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-58b		K
449		2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-58b		K
450		2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-58b		L
451		2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-58b		L
452		2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-58b		L
453		(S)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-58b		L
454		(R)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-58b		L
455		(S)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-58b		L

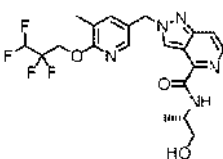
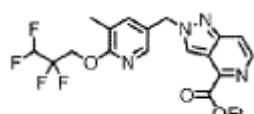
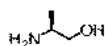
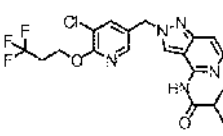
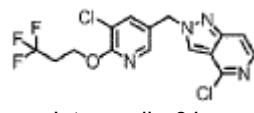
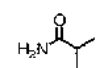
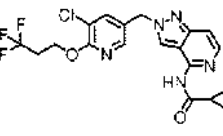
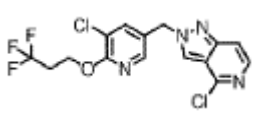
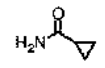
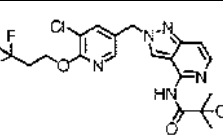
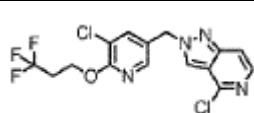
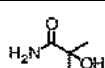
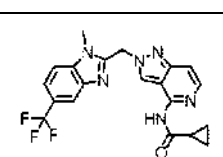
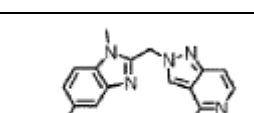
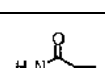
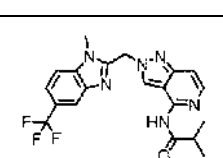
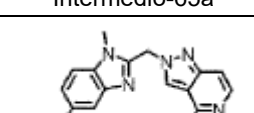
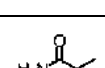
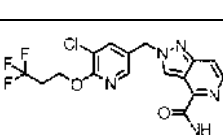
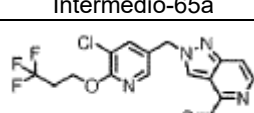
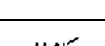
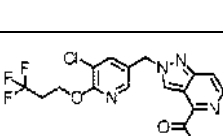
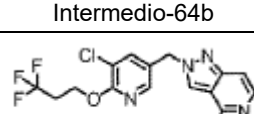
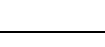
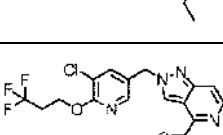
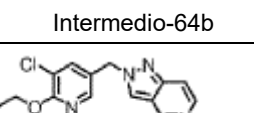
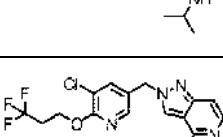
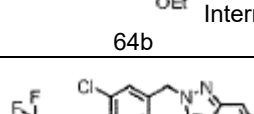
{Tabla 7-48}

456		(R)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
457		(S)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
458		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
459		N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida (enantiómero individual)			G
460		N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
461		N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
462		2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida			G
463		N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
464		N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K

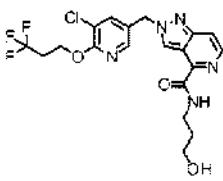
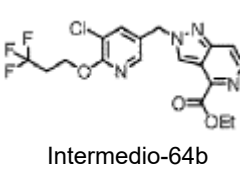
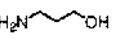
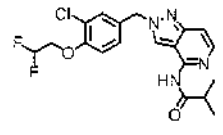
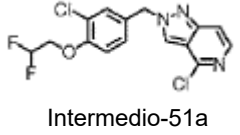
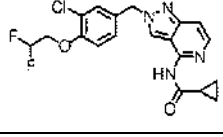
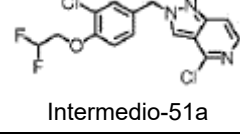
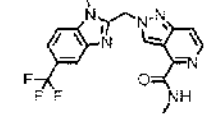
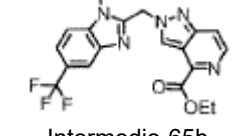
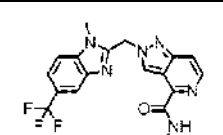
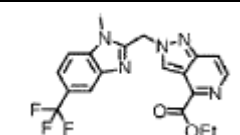
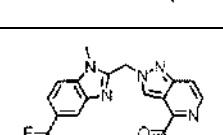
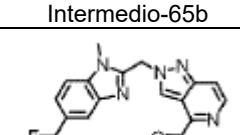
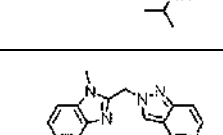
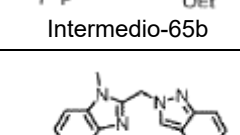
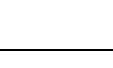
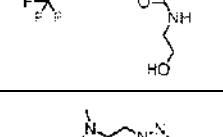
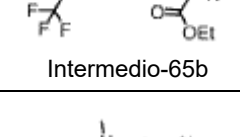
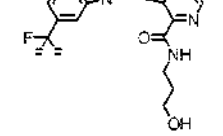
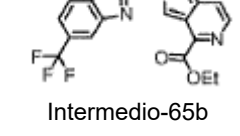
{Tabla 7-49}

465		N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-62a		G
466		N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-62a		G
467		N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-61a		G
468		N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-61a		G
469		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-63b		J
470		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-63b		J
471		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-63b		J
472		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-63b		J
473		2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-63b		J
474		N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-27b		L

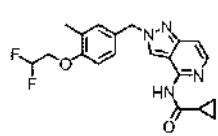
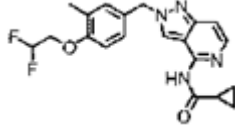
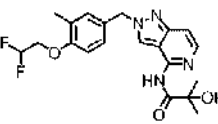
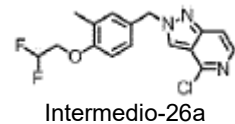
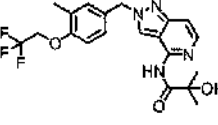
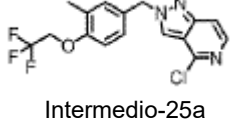
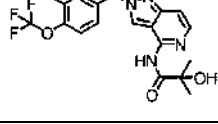
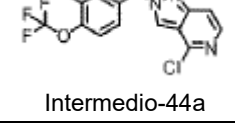
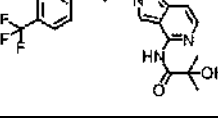
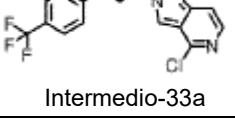
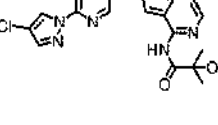
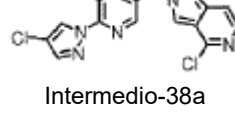
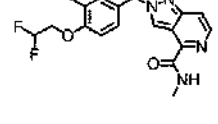
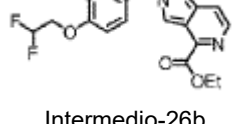
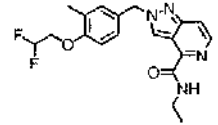
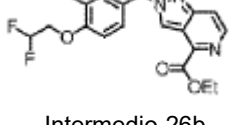
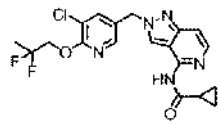
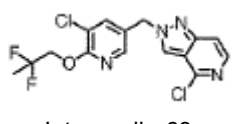
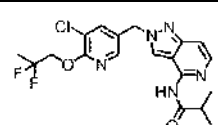
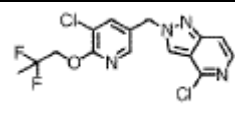
{Tabla 7-50}

475		(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-27b		L
476		N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-64a		G
477		N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-64a		G
478		N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	 Intermedio-64a		G
479		N-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-65a		G
480		N-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-65a		G
481		2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-64b		K
482		2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-64b		K
483		2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-64b		L
484		2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-64b		L

{Tabla 7-51}

485		2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiampil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
486		N-(2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
487		N-(2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
488		N-metil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
489		N-etil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
490		N-isopropil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
491		N-(2-hidroxietil)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
492		N-(3-hidroxiampil)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
493		N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G

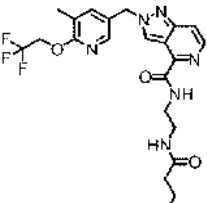
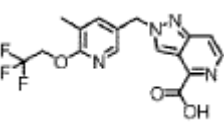
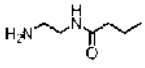
{Tabla 7-52}

494		N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
495		N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida			G
496		2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi) bencil)-2H-pirazolo[4,3-c] piridin-4-il)propanamida			G
497		2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida			G
498		2-hidroxi-2-metil-N-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida			G
499		N-(2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida			G
500		2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
501		2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
502		N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
503		N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G

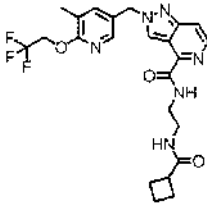
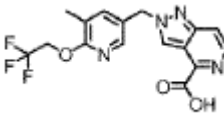
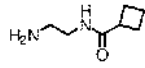
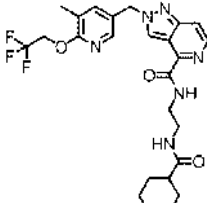
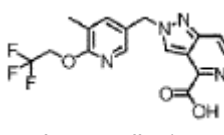
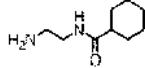
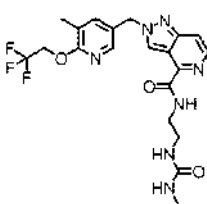
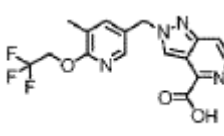
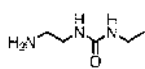
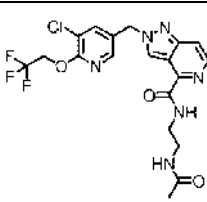
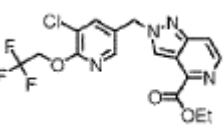
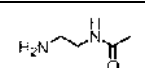
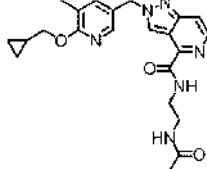
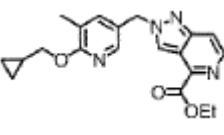
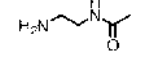
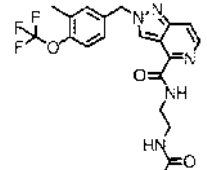
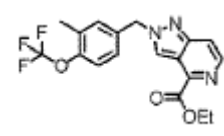
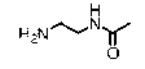
504		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-propionamidoetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
-----	--	--	--	--	---

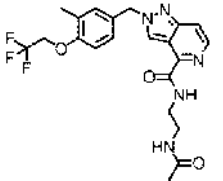
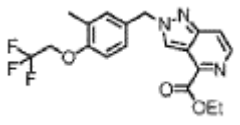
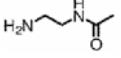
{Tabla 7-53}

505		N-(2-isobutiramidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
506		N-(2-(ciclopropanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
507		(2-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamido)etil) carbamato de etilo			H
508		N-(2-benzamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
509		N-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H
510		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(N-metilacetamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			H

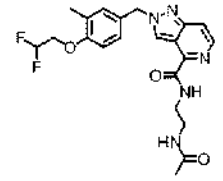
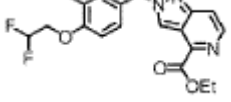
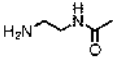
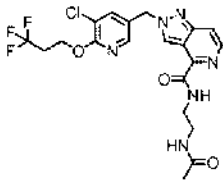
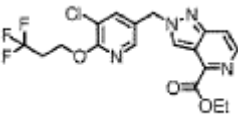
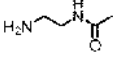
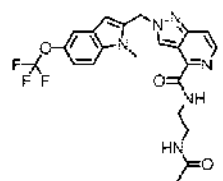
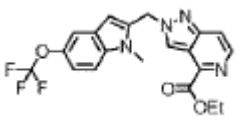
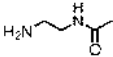
511		N-(2-butiramidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
-----	---	--	---	---	---

{Tabla 7-54}

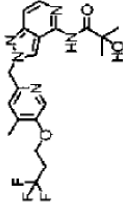
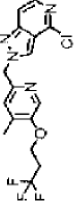
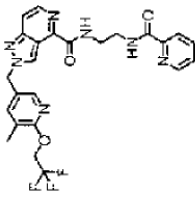
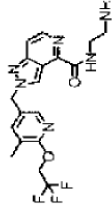
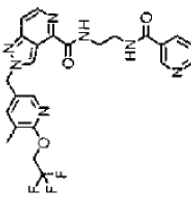
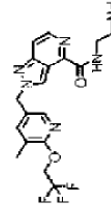
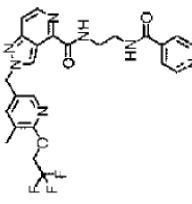
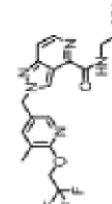
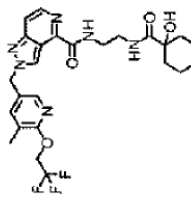
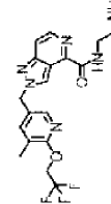
512		N-(2-(ciclobutanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
513		N-(2-(ciclohexanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
514		N-(2-(3-etilureido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1c		H
515		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-5b		L
516		N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-42b		L
517		N-(2-acetamidoetil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-44b		L

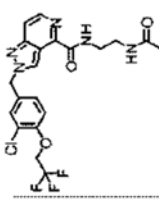
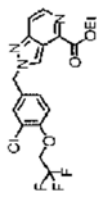
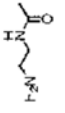
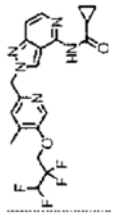
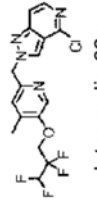
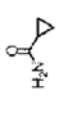
518		N-(2-acetamidoetil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi) bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-25b		L
-----	---	--	--	---	---

{Tabla 7-55}

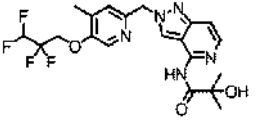
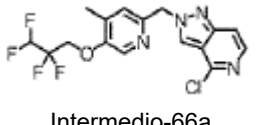
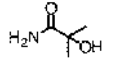
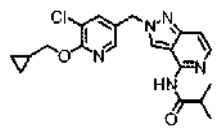
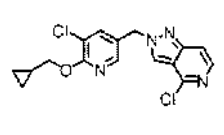
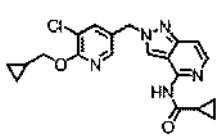
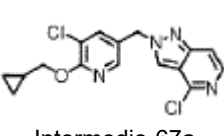
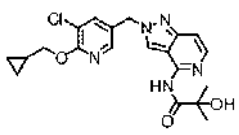
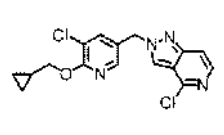
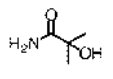
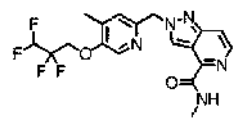
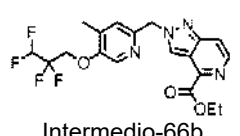
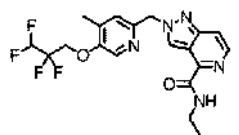
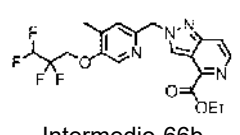
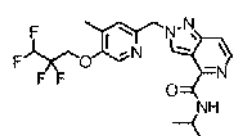
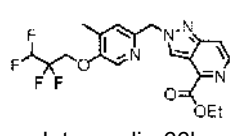
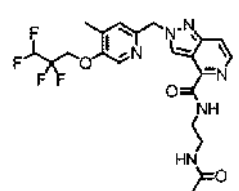
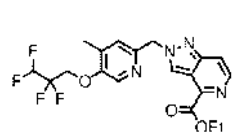
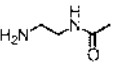
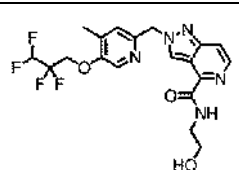
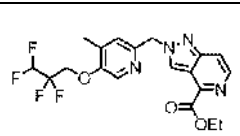
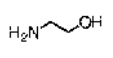
519		N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2,2-difluoroetoksi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-26b		L
520		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-64b		L
521		N-(2-acetamidoetil)-2-((1-metil-5-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-50b		L

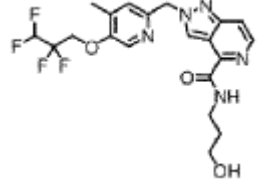
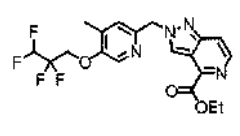
{Tabla 8-1}

Ej.	Estructura	Nombre	Material de partida	Reactivo	método
522		2-hidroxi-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida	 Intermedio-62a	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	G
523		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(picolinamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1h		H
524		2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(nicotinamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1h		H
525		N-(2-(isonicotinamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1h		H
526		N-(2-(1-hidroxiciclohexanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-1h		H

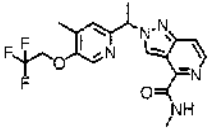
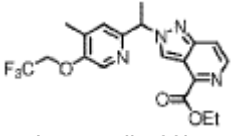
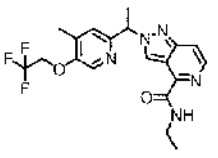
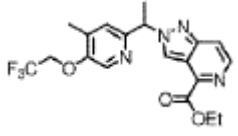
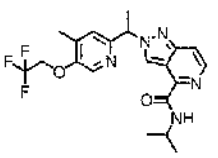
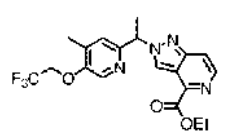
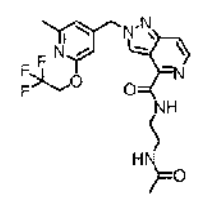
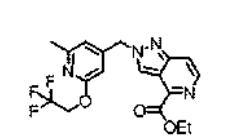
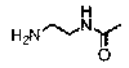
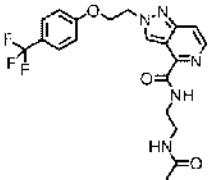
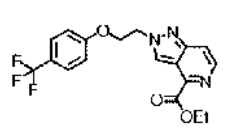
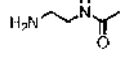
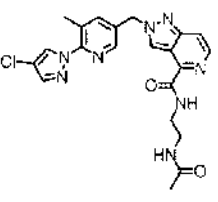
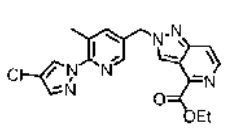
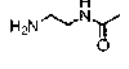
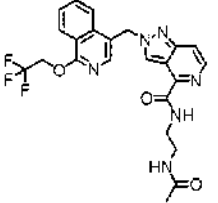
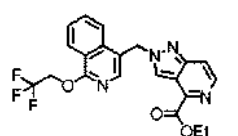
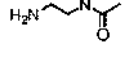
527		N-(2-acetamidoetil)-2-(3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetossi)benzil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-69b		L
528		N-(2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropossi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-66a		G

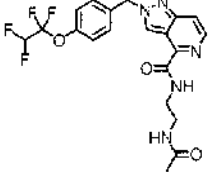
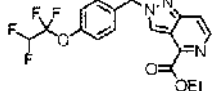
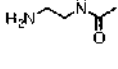
{Tabla 8-2}

529		2-hidroxi-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida			G
530		N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
531		N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
532		N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida			G
533		N-metil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,9-c]piridin-4-carboxamida			K
534		N-etil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
535		N-isopropil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
536		N-(2-acetamidoetil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
537		N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

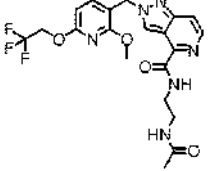
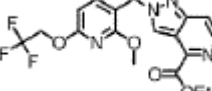
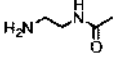
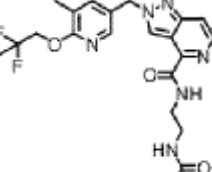
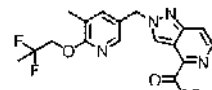
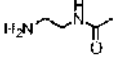
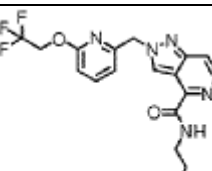
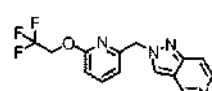
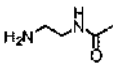
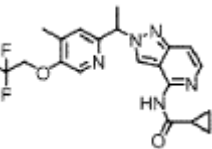
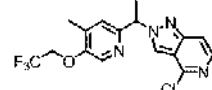
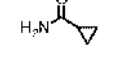
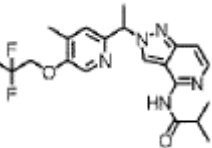
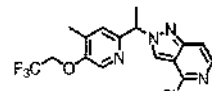
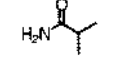
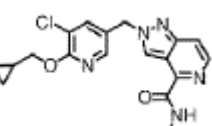
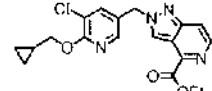
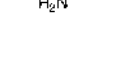
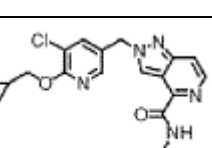
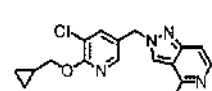
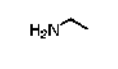
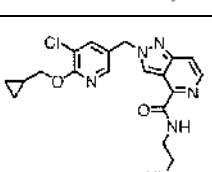
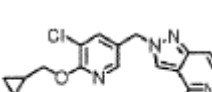
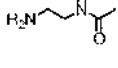
538		N-(3-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-66b		L
-----	---	--	--	---	---

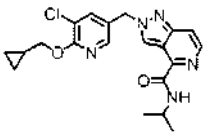
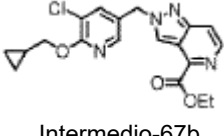
{Tabla 8-3}

539		N-metil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-68b		K
540		N-etil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-68b		K
541		N-isopropil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-68b		L
542		N-(2-acetamidoetil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-28b		L
543		N-(2-acetamidoetil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-33b		L
544		N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-38b		L
545		N-(2-acetamidoetil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-47b		L

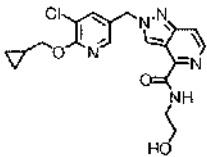
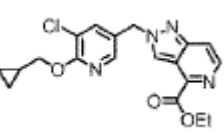
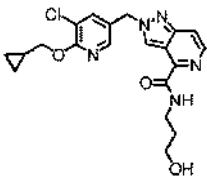
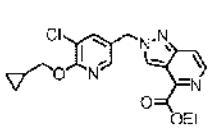
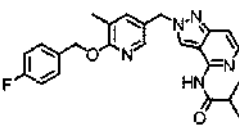
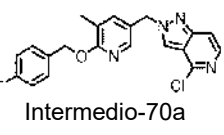
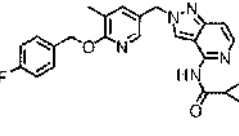
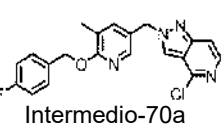
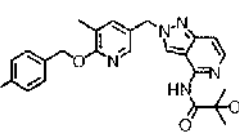
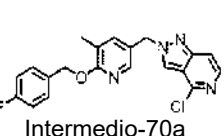
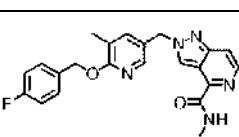
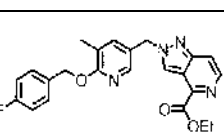
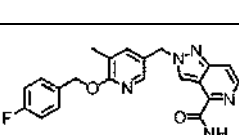
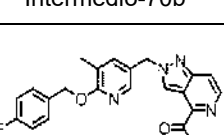
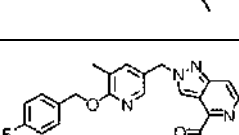
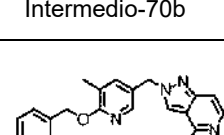
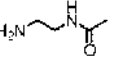
546		N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		Intermedio-56b		L
-----	---	---	--	----------------	---	---

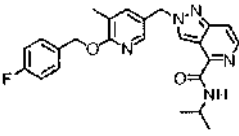
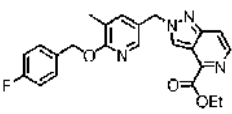
{Tabla 8-4}

547		N-(2-acetamidoetil)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		Intermedio-32b		L
548		N-(2-acetamidoetil)-S-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		Intermedio-35b		L
549		N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		Intermedio-41b		L
550		N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)		Intermedio-68a		G
551		N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida (enantiómero individual)		Intermedio-68a		G
552		2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		Intermedio-67b		K
553		2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		Intermedio-67b		K
554		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida		Intermedio-67b		L

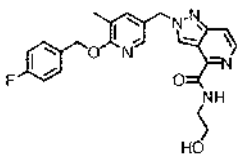
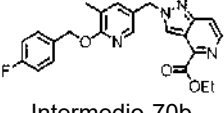
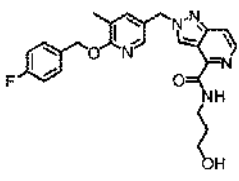
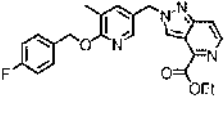
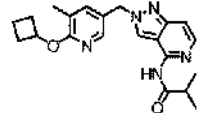
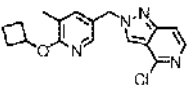
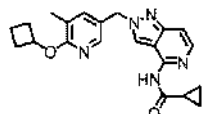
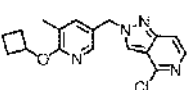
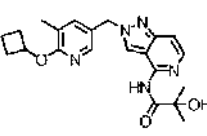
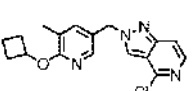
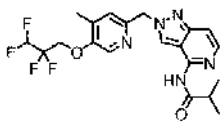
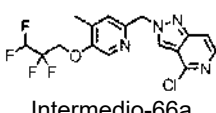
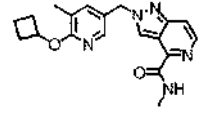
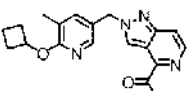
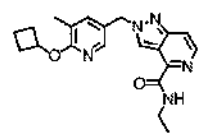
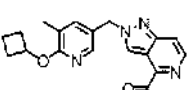
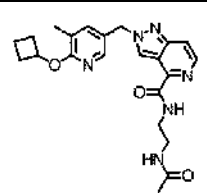
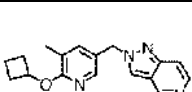
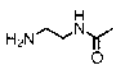
555		2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-67b		L
-----	---	--	--	---	---

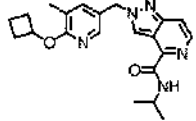
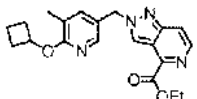
{Tabla 8-5}

556		2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-67b		L
557		2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-67b		L
558		N-(2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-70a		G
559		N-(2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-70a		G
560		N-(2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	 Intermedio-70a		G
561		2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-70b		K
562		N-etil-2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-70b		K
563		N-(2-acetamidoetil)-2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-70b		L

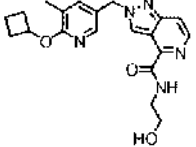
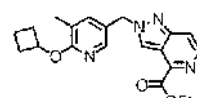
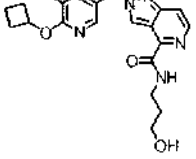
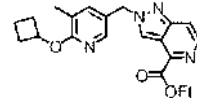
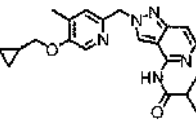
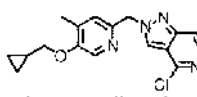
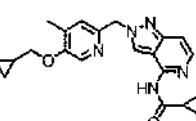
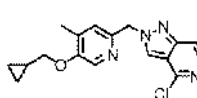
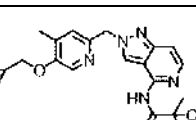
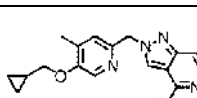
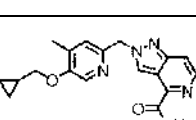
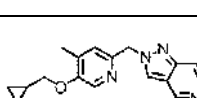
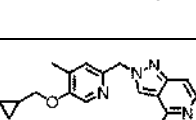
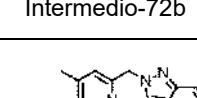
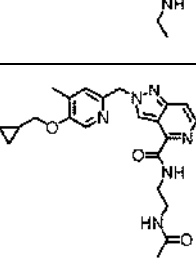
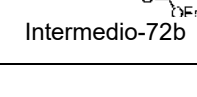
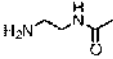
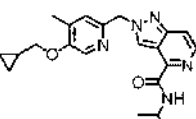
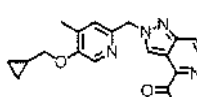
564		2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-70b		L
-----	---	--	--	---	---

{Tabla 8-6}

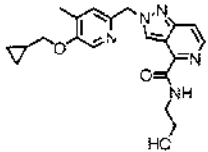
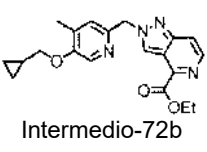
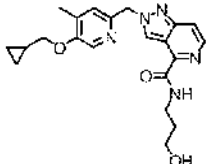
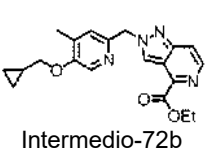
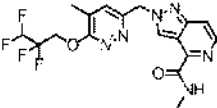
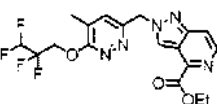
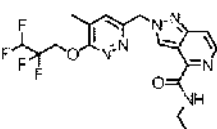
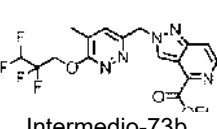
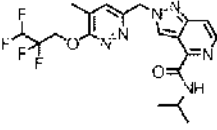
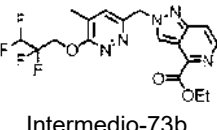
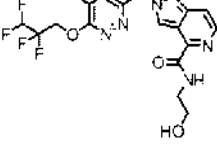
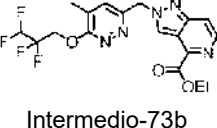
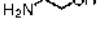
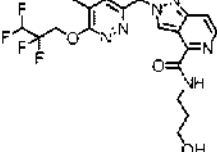
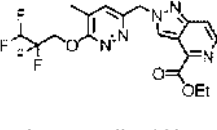
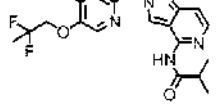
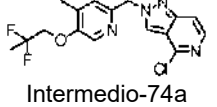
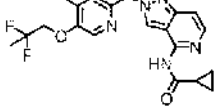
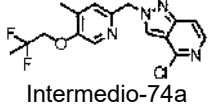
565		2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-70b		L
566		2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-70b		L
567		N-(2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-71a		G
568		N-(2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	 Intermedio-71a		G
569		N-(2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	 Intermedio-71a		G
570		N-(2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida	 Intermedio-66a		G
571		2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-71b		K
572		2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-71b		K
573		N-(2-acetamidoetil)-2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-71b		L

574		2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
-----	---	--	--	---	---

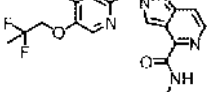
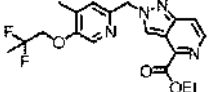
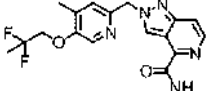
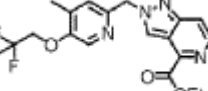
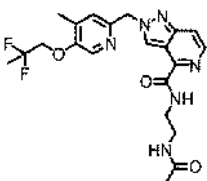
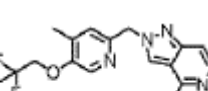
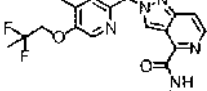
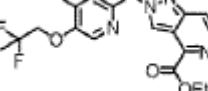
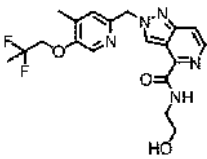
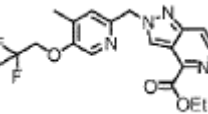
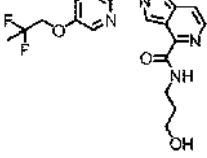
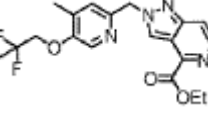
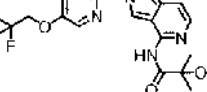
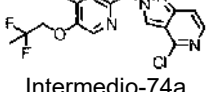
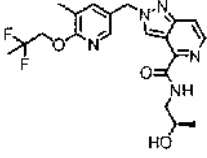
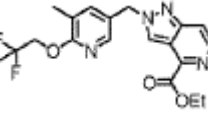
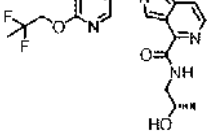
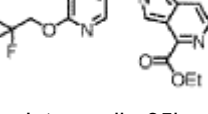
{Tabla 8-7}

575		2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
576		2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
577		N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
578		N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
579		N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida			G
580		2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2 H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
581		2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2 H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
582		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
583		2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

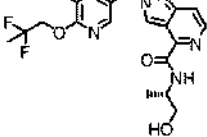
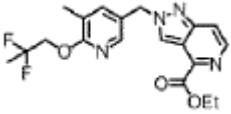
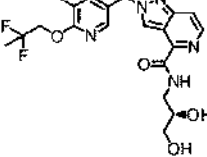
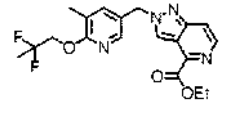
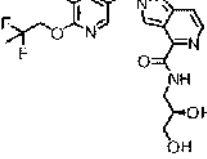
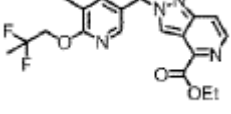
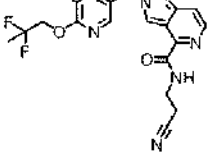
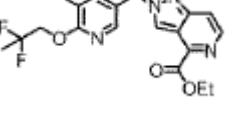
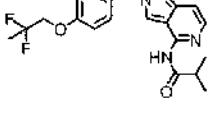
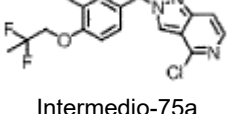
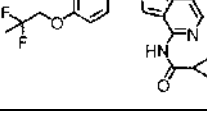
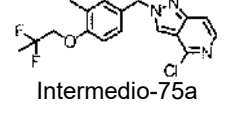
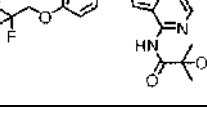
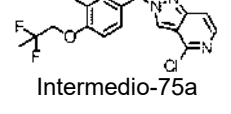
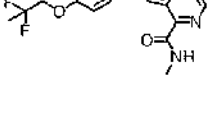
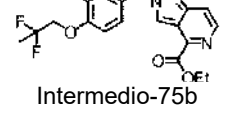
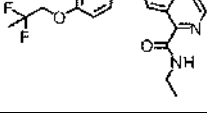
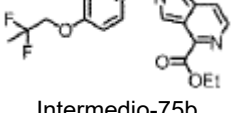
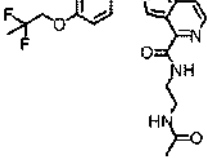
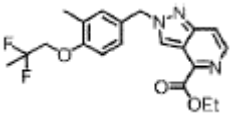
{Tabla 8-8}

584		2-((5-(ciclopilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
585		2-((5-(ciclopilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
586		N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
587		N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
588		N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
589		N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
590		N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
591		N-(2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
592		N-(2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G

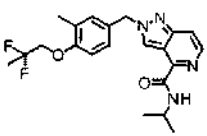
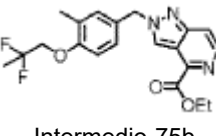
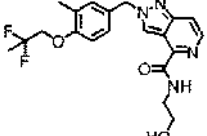
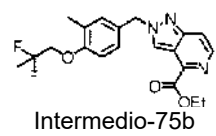
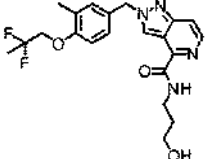
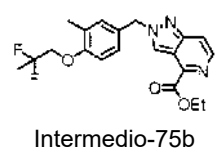
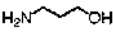
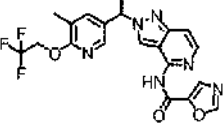
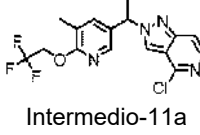
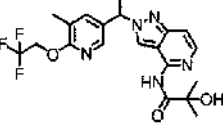
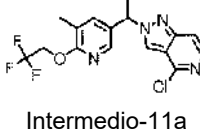
{Tabla 8-9}

593		2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-74b	H_2N^-	K
594		2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-74b	H_2N^-	K
595		N-(2-acetamidoetil)-2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-74b	H_2N^-	L
596		2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-74b	H_2N^-	L
597		2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-74b	H_2N^-	L
598		2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-74b	H_2N^-	L
599		N-(2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	 Intermedio-74a	H_2N^-	G
600		(R)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-35b	H_2N^-	L
601		(S)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-35b	H_2N^-	L

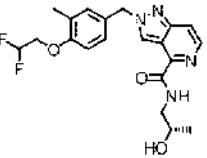
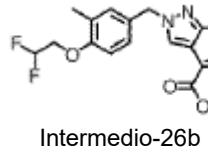
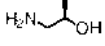
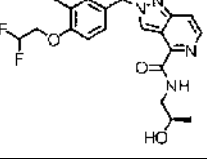
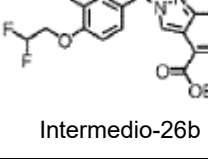
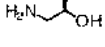
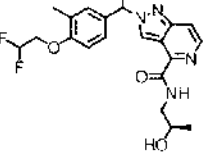
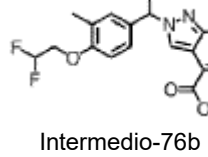
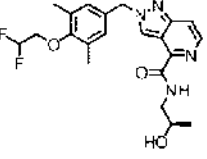
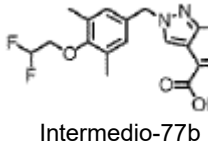
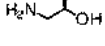
{Tabla 8-10}

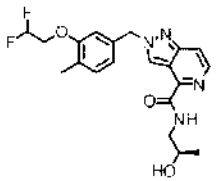
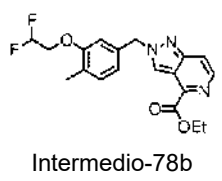
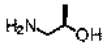
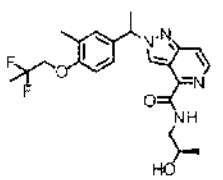
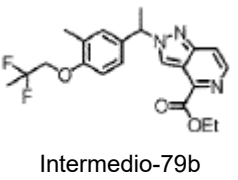
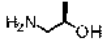
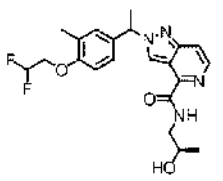
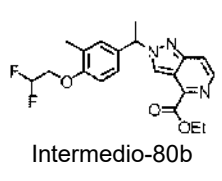
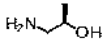
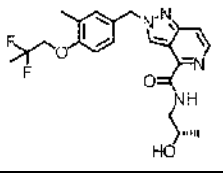
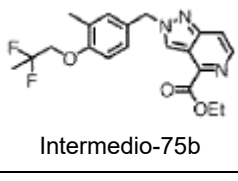
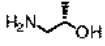
602		(S)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
603		(S)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
604		(R)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
605		N-(2-cianoetil)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
606		N-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida			G
607		N-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida			G
608		N-(2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida			G
609		2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
610		2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			K
611		N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

{Tabla 8-11}

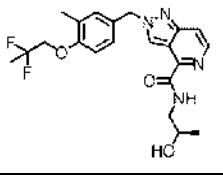
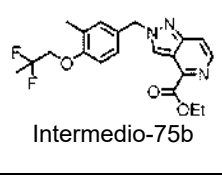
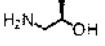
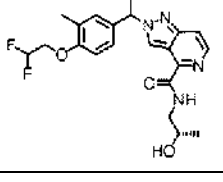
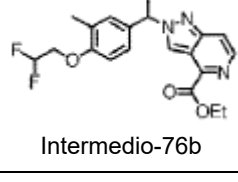
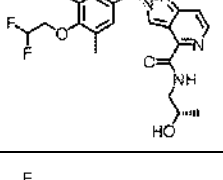
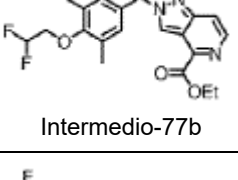
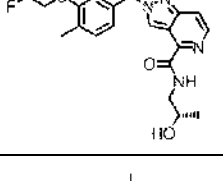
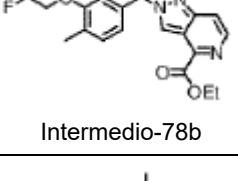
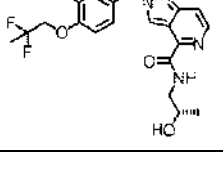
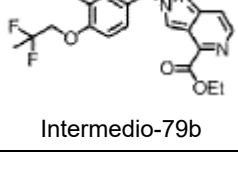
612		2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
613		2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
614		2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
615		N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxazol-5-carboxamida (enantiómero individual)			G
616		2-hidroxi-2-metil-N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida (enantiómero individual)			G

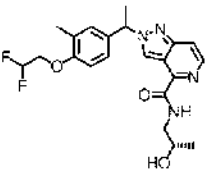
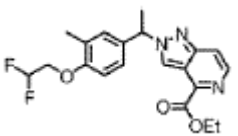
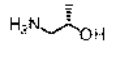
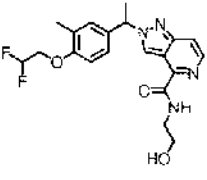
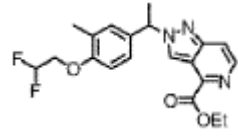
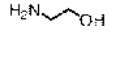
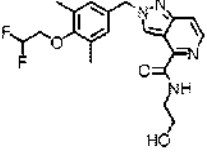
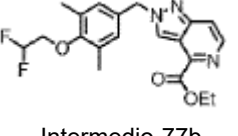
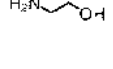
{Tabla 8-12}

617		(S)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
618		(R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
619		2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
620		(R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

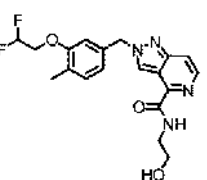
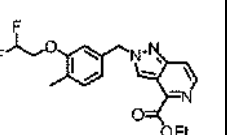
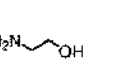
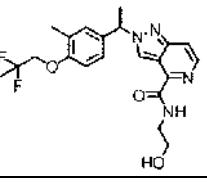
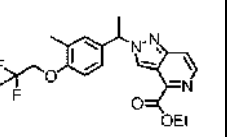
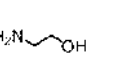
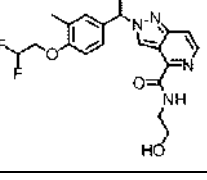
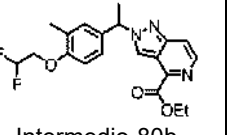
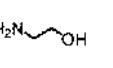
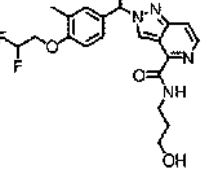
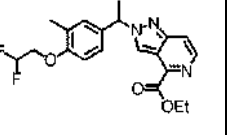
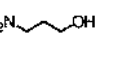
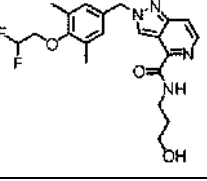
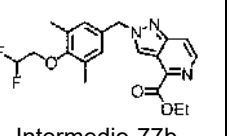
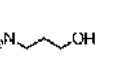
621		(R)-2-(3-(2,2-difluoroethoxy)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
622		2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
623		2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
624		(S)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

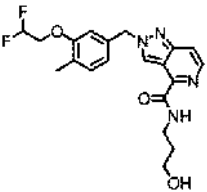
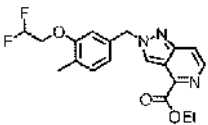
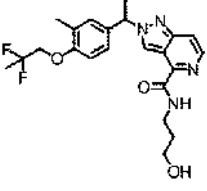
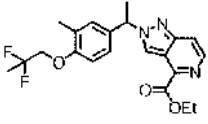
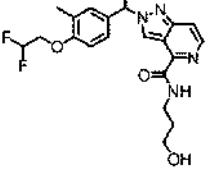
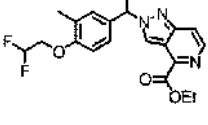
{Tabla 8-13}

625		(R)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
626		2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L
627		(S)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
628		(S)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
629		2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)			L

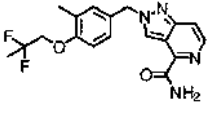
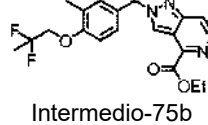
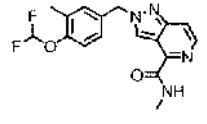
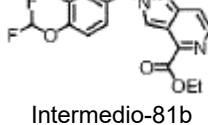
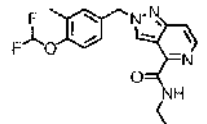
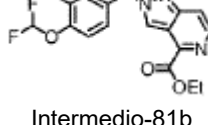
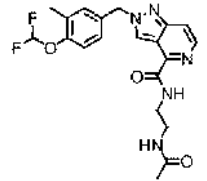
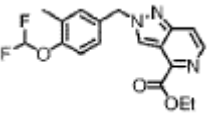
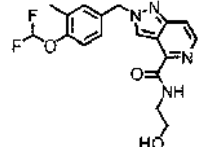
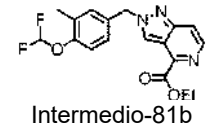
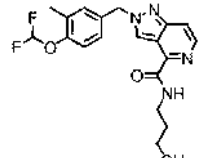
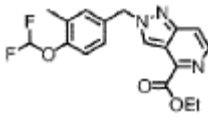
630		2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-80b		L
631		(R)-2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxi-1-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-76b		L
632		2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxi-1-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-77b		L

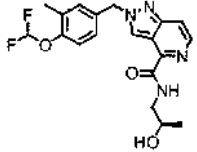
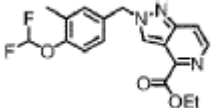
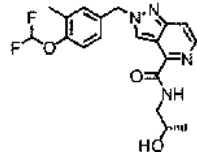
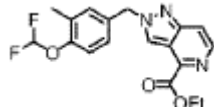
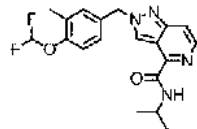
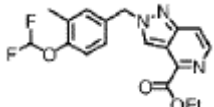
{Tabla 8-14}

633		2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxi-1-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-78b		L
634		2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxi-1-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-79b		L
635		2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxi-1-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-80b		L
636		2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxi-1-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-76b		L
637		2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(3-hidroxi-1-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-77b		L

638		2-(3-(2,2-difluoroetoxy)-4-metilbencil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-78b	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	L
639		2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-79b	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	L
640		2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxy)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (enantiómero individual)	 Intermedio-80b	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	L

{Tabla 8-15}

641		2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-75b	NH_3	K
642		2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-81b	H_2NCH_3	K
643		2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-81b	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	K
644		N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-81b	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)CH}_3$	L
645		2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-81b	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	L
646		2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida	 Intermedio-81b	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	L

647		(R)-2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
648		(S)-2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L
649		2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida			L

{Tabla 9-1}

Ej.	Tr (min)	m/z	Método	Ej.	Tr (min)	m/z	Método	Ej.	Tr (min)	m/z	Método
1	1,74	408,1	QC1	221	1,47	405,2	QC1	441	1,74	406,1	QC1
2	1,65	424,1	QC1	222	1,51	442,1	QC1	442	1,39	408,1	QC1
3	1,54	380,1	QC1	223	1,54	456,1	QC1	443	1,42	422,1	QC1
4	1,60	390,2	QC1	224	1,56	444,1	QC1	444	1,52	394,2	QC1
5	1,42	362,1	QC1	225	1,45	426,0	QC1	445	1,62	408,1	QC1
6	1,51	376,2	QC1	226	1,47	409,1	QC1	446	1,40	424,1	QC1
7	1,56	388,1	QC1	227	1,72	408,2	QC1	447	1,72	422,1	QC1
8	1,50	406,2	QC1	228	1,67	406,1	QC1	448	1,67	431,8	QC1
9	1,61	392,3	QC1	229	1,57	423,1	QC1	449	1,76	446,0	QC1
10	1,71	406,4	QC1	230	1,54	438,1	QC1	450	1,86	460,1	QC1
11	1,80	420,4	QC1	231	1,37	425,1	QC1	451	1,53	462,0	QC1
12	1,67	462,4	QC1	232	1,40	424,1	QC1	452	1,56	476,0	QC1
13	1,57	392,1	QC1	233	1,43	440,1	QC1	453	1,59	476,0	QC1
14	1,62	394,1	QC1	234	1,48	428,1	QC1	454	1,59	476,0	QC1
15	1,73	428,0	QC1	235	1,56	436,1	QC1	455	1,47	492,0	QC1
16	1,65	414,0	QC1	236	1,59	460,1	QC1	456	1,47	491,9	QC1
17	1,61	470,0	QC1	237	1,44	424,1	QC1	457	1,60	475,9	QC1
18	1,44	382,0	QC1	238	1,66	380,1	QC1	458	1,51	503,1	QC1
19	1,53	396,1	QC1	239	1,77	394,1	QC1	459	1,62	422,1	QC1
20	1,62	410,0	QC1	240	1,87	408,2	QC1	460	1,68	440,1	QC1
21	1,55	400,0	QC1	241	1,52	410,1	QC1	461	1,64	438,1	QC1
22	1,60	450,1	QC1	242	1,55	424,1	QC1	462	1,59	456,0	QC1
23	1,57	433,0	QC1	243	1,57	408,2	QC1	463	1,65	412,1	QC1
24	1,67	409,1	QC1	244	1,53	406,2	QC1	464	1,74	426,1	QC1
25	1,40	338,1	QC1	245	1,57	438,1	QC1	465	1,57	422,1	QC1
26	1,69	408,1	QC1	246	1,57	437,7	QC1	466	1,53	420,1	QC1
27	1,69	410,1	QC1	247	1,44	454,2	QC1	467	1,53	404,1	QC1
28	1,44	366,1	QC1	248	1,44	454,2	QC1	468	1,57	406,1	QC1
29	1,53	380,1	QC1	249	1,32	440,1	QC1	469	2,14	396,1	QC2
30	1,76	353,1	QC1	250	1,85	430,1	QC1	470	2,31	410,2	QC2
31	1,58	366,1	QC1	251	1,51	432,1	QC1	471	2,48	424,2	QC2
32	1,67	380,1	QC1	252	1,54	446,2	QC1	472	2,03	440,1	QC2
33	1,88	408,1	QC1	253	1,65	402,1	QC1	473	1,98	426,2	QC2

ES 2 661 585 T3

Ej.	Tr (min)	m/z	Método
34	1,67	406,1	QC1
35	1,50	392,0	QC1
36	1,54	394,1	QC1
37	1,45	395,1	QC1
38	1,41	393,1	QC1
39	1,47	394,1	QC1
40	1,43	392,1	QC1
41	1,61	408,1	QC1
42	1,56	406,1	QC1
43	1,79	422,0	QC1
44	1,74	420,1	QC1
45	1,61	394,1	QC1

Ej.	Tr (min)	m/z	Método
254	1,75	416,2	QC1
255	1,43	424,1	QC1
256	1,43	424,0	QC1
257	1,58	438,1	QC1
258	1,44	424,2	QC1
259	1,50	419,1	QC1
260	1,65	433,1	QC1
261	1,48	465,1	QC1
262	1,45	437,1	QC1
263	1,71	438,2	QC1
264	1,65	452,1	QC1
265	1,61	450,1	QC1

Ej.	Tr (min)	m/z	Método
474	2,49	440,3	QC2
475	2,11	456,2	QC2
476	2,31	442,2	QC2
477	2,23	440,2	QC2
478	2,16	458,2	QC2
479	1,94	415,2	QC2
480	2,01	417,2	QC2
481	2,21	414,0	QC2
482	2,38	428,2	QC2
483	2,53	442,2	QC2
484	2,04	444,1	QC2
485	2,09	458,1	QC2

{Tabla 9-2}

46	1,71	408,1	QC1
47	1,67	464,1	QC1
48	1,57	398,1	QC1
49	1,60	410,0	QC1
50	1,64	412,0	QC1
51	1,83	422,0	QC1
52	1,64	443,0	QC1
53	1,68	406,1	QC1
54	1,55	407,0	QC1
55	1,65	408,1	QC1
56	1,59	418,1	QC1
57	1,56	416,0	QC1
58	1,57	424,0	QC1
59	1,48	432,1	QC1
60	1,54	391,1	QC1
61	1,71	404,1	QC1
62	1,64	393,1	QC1
63	1,59	391,1	QC1
64	1,92	389,2	QC1
65	1,75	444,1	QC1
66	1,71	442,0	QC1
67	1,70	379,1	QC1
68	1,66	380,1	QC1
69	1,77	394,0	QC1
70	1,69	436,0	QC1
71	1,78	406,0	QC1
72	1,92	420,0	QC1
73	1,89	420,0	QC1
74	1,76	464,0	QC1
75	1,73	424,0	QC1
76	1,60	424,0	QC1
77	1,67	408,0	QC1
78	1,77	420,0	QC1
79	1,62	426,0	QC1
80	1,63	402,1	QC1
81	1,59	406,2	QC1

266	1,55	468,0	QC1
267	1,72	424,1	QC1
268	1,68	422,1	QC1
269	1,47	454,1	QC1
270	1,50	468,1	QC1
271	1,61	424,1	QC1
272	1,71	438,1	QC1
273	1,53	426,1	QC1
274	1,56	440,0	QC1
275	1,67	396,1	QC1
276	1,77	409,7	QC1
277	1,81	452,1	QC1
278	1,87	424,1	QC1
279	1,63	364,8	QC1
280	1,73	379,1	QC1
281	1,83	393,1	QC1
282	1,48	395,1	QC1
283	1,51	409,1	QC1
284	1,60	409,1	QC1
285	1,56	407,0	QC1
286	1,65	404,1	QC1
287	1,60	402,1	QC1
288	1,55	420,1	QC1
289	1,66	400,0	QC1
290	1,77	413,9	QC1
291	1,88	428,0	QC1
292	1,51	430,0	QC1
293	1,54	443,7	QC1
294	1,74	406,1	QC1
295	1,84	420,1	QC1
296	1,94	434,1	QC1
297	1,60	436,1	QC1
298	1,63	450,0	QC1
299	1,60	376,0	QC1
300	1,71	390,1	QC1
301	1,46	406,1	QC1

486	2,13	409,2	QC2
487	2,06	407,2	QC2
488	1,93	389,2	QC2
489	2,08	403,1	QC2
490	2,23	417,2	QC2
491	1,78	419,2	QC2
492	1,83	433,2	QC2
493	2,14	389,3	QC2
494	2,08	387,3	QC2
495	2,01	405,3	QC2
496	2,16	423,2	QC2
497	2,21	409,2	QC2
498	2,08	409,2	QC2
499	1,93	426,2	QC2
500	2,04	361,2	QC2
501	2,19	375,2	QC2
502	2,14	422,2	QC2
503	2,23	424,2	QC2
504	1,54	465,1	QC1
505	1,60	479,1	QC1
506	1,58	477,1	QC1
507	1,67	481,1	QC1
508	1,69	513,1	QC1
509	1,50	495,1	QC1
510	1,54	465,0	QC1
511	1,60	479,1	QC1
512	1,63	491,1	QC1
513	1,74	519,2	QC1
514	1,52	480,1	QC1
515	1,50	471,0	QC1
516	1,48	423,2	QC1
517	1,54	436,1	QC1
518	1,51	450,1	QC1
519	1,42	432,1	QC1
520	1,51	485,0	QC1
521	1,60	475,1	QC1

ES 2 661 585 T3

82	1,72	420,2	QC1	302	1,49	420,1	QC1	522	1,93	438,2	QC2
83	1,68	418,2	QC1	303	1,54	381,1	QC1	523	1,66	514,0	QC1
84	1,72	422,1	QC1	304	1,65	395,1	QC1	524	1,52	514,0	QC1
85	1,69	436,1	QC1	305	1,44	425,0	QC1	525	1,53	514,0	QC1
86	1,57	418,1	QC1	306	1,81	404,1	QC1	526	1,63	535,0	QC1
87	1,53	425,0	QC1	307	1,76	409,1	QC1	527	1,49	469,9	QC1
88	1,54	410,0	QC1	308	1,57	382,1	QC1	528	1,51	438,0	QC1
89	1,54	410,0	QC1	309	1,69	396,1	QC1	529	1,46	456,0	QC1
90	1,71	435,0	QC1	310	1,59	424,1	QC1	530	1,75	400,0	QC1

{Tabla 9-3}

91	1,51	491,1	QC1	311	1,62	438,1	QC1	531	1,70	398,0	QC1
92	1,94	422,1	QC1	312	1,74	394,1	QC1	532	1,64	416,0	QC1
93	1,87	408,1	QC1	313	1,84	408,1	QC1	533	1,51	412,0	QC1
94	1,96	422,0	QC1	314	1,59	424,0	QC1	534	1,60	426,0	QC1
95	1,81	438,1	QC1	315	1,62	438,0	QC1	535	1,69	440,0	QC1
96	1,68	405,1	QC1	316	1,74	394,0	QC1	536	1,38	483,0	QC1
97	1,79	450,0	QC1	317	1,84	408,1	QC1	537	1,39	442,0	QC1
98	1,51	437,1	QC1	318	1,61	348,2	QC1	538	1,42	456,0	QC1
99	1,66	457,1	QC1	319	1,55	424,0	QC1	539	1,58	394,0	QC1
100	1,70	462,1	QC1	320	1,80	410,1	QC1	540	1,68	408,0	QC1
101	1,75	443,1	QC1	321	1,43	412,1	QC1	541	1,79	422,0	QC1
102	1,69	436,0	QC1	322	1,78	422,1	QC1	542	1,49	451,0	QC1
103	1,57	418,1	QC1	323	1,68	438,0	QC1	543	1,46	435,9	QC1
104	1,76	438,1	QC1	324	1,62	374,1	QC1	544	1,40	452,9	QC1
105	1,84	478,1	QC1	325	1,63	394,1	QC1	545	1,58	487,0	QC1
106	1,71	408,1	QC1	326	1,59	392,0	QC1	546	1,44	454,0	QC1
107	1,75	420,1	QC1	327	1,72	380,1	QC1	547	1,50	467,0	QC1
108	1,79	422,1	QC1	328	1,67	378,1	QC1	548	1,44	447,0	QC1
109	1,68	438,1	QC1	329	1,61	396,1	QC1	549	1,38	437,0	QC1
110	1,69	408,1	QC1	330	1,74	394,1	QC1	550	1,58	420,0	QC1
111	1,77	422,1	QC1	331	1,84	408,1	QC1	551	1,62	422,0	QC1
112	1,66	376,1	QC1	332	1,54	393,1	QC1	552	1,71	372,0	QC1
113	1,55	362,2	QC1	333	1,65	407,1	QC1	553	1,81	386,0	QC1
114	1,64	519,2	QC1	334	1,30	409,1	QC1	554	1,52	443,0	QC1
115	1,60	527,2	QC1	335	1,33	422,9	QC1	555	1,92	400,0	QC1
116	1,53	477,2	QC1	336	1,89	380,0	QC1	556	1,55	402,0	QC1
117	1,53	477,2	QC1	337	1,55	366,1	QC1	557	1,58	416,0	QC1
118	1,48	451,1	QC1	338	1,66	380,1	QC1	558	1,81	434,1	QC1
119	1,69	424,0	QC1	339	1,41	396,1	QC1	559	1,76	432,1	QC1
120	1,56	406,1	QC1	340	1,44	410,1	QC1	560	1,71	450,1	QC1
121	1,42	392,1	QC1	341	1,67	352,2	QC1	561	1,77	406,1	QC1
122	1,42	392,1	QC1	342	1,78	366,1	QC1	562	1,86	420,1	QC1
123	1,76	390,2	QC1	343	1,51	382,2	QC1	563	1,59	477,1	QC1
124	1,67	388,0	QC1	344	1,54	395,9	QC1	564	1,96	434,1	QC1
125	1,78	402,1	QC1	345	1,83	379,1	QC1	565	1,62	436,1	QC1
126	1,98	417,0	QC2	346	1,93	393,0	QC1	566	1,65	450,1	QC1
127	2,14	477,2	QC2	347	1,58	395,0	QC1	567	1,78	380,2	QC1
128	2,09	455,1	QC2	348	1,61	409,1	QC1	568	1,73	378,2	QC1
129	2,04	455,1	QC2	349	1,65	380,1	QC1	569	1,66	396,2	QC1
130	1,76	394,1	QC1	350	1,79	468,1	QC1	570	1,55	440,0	QC1

ES 2 661 585 T3

131	1,65	380,1	QC1
132	1,67	392,0	QC1
133	1,78	406,0	QC1
134	1,53	457,1	QC1
135	1,55	387,1	QC1

351	1,73	365,1	QC1
352	1,46	426,1	QC1
353	1,76	394,1	QC1
354	1,66	392,1	QC1
355	1,77	406,1	QC1

571	1,73	352,0	QC1
572	1,84	366,1	QC1
573	1,52	423,0	QC1
574	1,96	380,1	QC1
575	1,56	382,0	QC1

{Tabla 9-4}

136	1,75	390,1	QC1
137	1,80	433,1	QC1
138	1,63	438,1	QC1
139	1,44	451,1	QC1
140	1,37	409,1	QC1
141	1,51	410,1	QC1
142	1,61	422,1	QC1
143	1,62	380,1	QC1
144	1,72	394,2	QC1
145	1,42	439,1	QC1
146	1,43	443,1	QC1
147	1,43	439,1	QC1
148	1,39	392,2	QC1
149	1,51	423,8	QC1
150	1,48	410,1	QC1
151	1,70	422,2	QC1
152	1,65	420,2	QC1
153	1,60	438,2	QC1
154	1,66	394,2	QC1
155	1,76	408,1	QC1
156	1,86	422,2	QC1
157	1,51	409,2	QC1
158	1,47	407,2	QC1
159	1,46	381,0	QC1
160	1,56	395,1	QC1
161	1,64	477,1	QC1
162	1,54	471,1	QC1
163	1,53	471,1	QC1
164	1,64	475,1	QC1
165	1,67	408,8	QC1
166	1,57	424,1	QC1
167	1,57	424,1	QC1
168	1,44	440,1	QC1
169	1,50	406,1	QC1
170	1,45	424,1	QC1
171	1,50	380,0	QC1
172	1,59	394,1	QC1
173	1,70	408,1	QC1
174	1,38	410,1	QC1
175	1,58	424,1	QC1
176	1,46	423,1	QC1
177	1,56	487,1	QC1
178	1,34	411,1	QC1
179	1,54	424,0	QC1
180	1,43	406,1	QC1

356	1,58	424,1	QC1
357	1,61	438,1	QC1
358	1,56	500,1	QC1
359	1,76	416,0	QC1
360	1,86	430,0	QC1
361	1,96	444,1	QC1
362	1,61	446,0	QC1
363	1,64	460,1	QC1
364	1,69	393,1	QC1
365	1,48	423,0	QC1
366	1,79	407,1	QC1
367	1,47	422,0	QC1
368	1,27	392,1	QC1
369	1,30	405,8	QC1
370	1,77	404,0	QC1
371	1,87	418,1	QC1
372	1,96	432,1	QC1
373	1,63	434,1	QC1
374	1,43	411,0	QC1
375	1,46	425,0	QC1
376	1,48	422,1	QC1
377	1,57	486,1	QC1
378	1,53	408,1	QC1
379	1,64	422,1	QC1
380	1,31	424,1	QC1
381	1,34	438,1	QC1
382	1,66	448,1	QC1
383	1,43	420,1	QC1
384	1,43	390,1	QC1
385	1,39	388,1	QC1
386	1,34	406,1	QC1
387	1,64	377,1	QC1
388	1,68	379,1	QC1
389	1,58	395,0	QC1
390	1,60	410,1	QC1
391	1,64	412,0	QC1
392	1,63	351,1	QC1
393	1,84	379,1	QC1
394	1,48	381,1	QC1
395	1,52	395,1	QC1
396	1,69	398,1	QC1
397	1,80	412,1	QC1
398	1,48	428,1	QC1
399	1,59	444,1	QC1
400	1,55	442,1	QC1

576	1,59	396,0	QC1
577	1,59	380,1	QC1
578	1,54	378,0	QC1
579	1,48	396,0	QC1
580	1,53	352,0	QC1
581	1,64	366,1	QC1
582	1,38	423,0	QC1
583	1,75	380,1	QC1
584	1,40	382,0	QC1
585	1,43	396,0	QC1
586	1,47	413,2	QC1
587	1,56	427,2	QC1
588	1,66	441,2	QC1
589	1,36	443,2	QC1
590	1,38	457,2	QC1
591	1,52	404,3	QC1
592	1,48	402,3	QC1
593	1,47	376,3	QC1
594	1,57	390,3	QC1
595	1,34	447,3	QC1
596	1,67	404,4	QC1
597	1,36	406,3	QC1
598	1,38	420,3	QC1
599	1,84	418,2	QC2
600	1,51	420,2	QC1
601	1,51	420,2	QC1
602	1,53	420,2	QC1
603	1,39	436,2	QC1
604	1,39	436,2	QC1
605	1,59	415,2	QC1
606	1,70	403,3	QC1
607	1,65	401,2	QC1
608	1,60	419,3	QC1
609	1,65	375,2	QC1
610	1,75	389,3	QC1
611	1,49	446,2	QC1
612	1,84	403,2	QC1
613	1,51	405,2	QC1
614	1,54	419,2	QC1
615	1,62	447,1	QC1
616	1,67	438,2	QC1
617	1,48	403,3	QC1
618	1,48	403,3	QC1
619	1,55	417,4	QC1
620	1,52	417,4	QC1

{Tabla 9-5}

181	1,65	419,1	QC1	401	1,46	413,1	QC1	621	1,51	405,3	QC1
182	1,53	401,1	QC1	402	1,49	427,1	QC1	622	1,64	431,4	QC1
183	1,48	450,8	QC1	403	1,63	430,1	QC1	623	1,55	417,3	QC1
184	1,58	424,2	QC1	404	1,73	444,1	QC1	624	1,56	417,4	QC1
185	1,53	422,1	QC1	405	1,45	460,1	QC1	625	1,56	417,4	QC1
186	1,53	396,1	QC1	406	1,59	390,2	QC1	626	1,55	417,4	QC1
187	1,63	410,1	QC1	407	1,38	362,1	QC1	627	1,52	417,4	QC1
188	1,74	424,2	QC1	408	1,49	376,1	QC1	628	1,51	405,3	QC1
189	1,40	426,1	QC1	409	1,52	412,0	QC1	629	1,64	431,1	QC1
190	1,52	454,1	QC1	410	1,31	428,1	QC1	630	1,56	417,1	QC1
191	1,54	408,1	QC1	411	1,34	442,0	QC1	631	1,50	403,1	QC1
192	1,69	398,1	QC1	412	1,70	460,0	QC1	632	1,47	403,1	QC1
193	1,79	412,1	QC1	413	1,66	458,0	QC1	633	1,46	389,1	QC1
194	1,53	430,0	QC1	414	1,61	476,0	QC1	634	1,58	417,1	QC1
195	1,56	382,1	QC1	415	1,48	426,1	QC1	635	1,50	403,1	QC1
196	1,66	396,1	QC1	416	1,48	483,1	QC1	636	1,53	417,1	QC1
197	1,42	412,1	QC1	417	2,08	456,1	QC2	637	1,50	417,1	QC1
198	1,77	410,0	QC1	418	1,91	472,1	QC2	638	1,49	403,1	QC1
199	1,44	440,1	QC1	419	1,59	361,1	QC1	639	1,61	431,1	QC1
200	1,44	395,1	QC1	420	1,64	363,2	QC1	640	1,53	417,2	QC1
201	1,52	422,1	QC1	421	1,59	335,1	QC1	641	2,03	359,2	QC2
202	1,56	446,1	QC1	422	1,69	349,1	QC1	642	1,56	345,2	QC1
203	1,54	380,1	QC1	423	1,80	363,1	QC1	643	1,66	359,2	QC1
204	1,65	394,1	QC1	424	1,47	379,1	QC1	644	1,40	416,3	QC1
205	1,75	408,1	QC1	425	1,56	456,1	QC1	645	1,42	375,3	QC1
206	1,41	410,1	QC1	426	1,44	472,1	QC1	646	1,45	389,3	QC1
207	1,51	437,1	QC1	427	1,56	381,1	QC1	647	1,48	389,3	QC1
208	1,50	437,1	QC1	428	1,59	383,1	QC1	648	1,48	389,3	QC1
209	1,46	437,1	QC1	429	1,67	400,0	QC1	649	1,76	373,3	QC1
210	1,75	452,1	QC1	430	1,66	395,1	QC1				
211	1,41	396,0	QC1	431	1,69	396,9	QC1				
212	1,57	438,1	QC1	432	1,76	413,9	QC1				
213	1,44	410,1	QC1	433	1,58	394,1	QC1				
214	1,54	409,1	QC1	434	1,68	408,1	QC1				
215	1,65	412,1	QC1	435	1,43	465,1	QC1				
216	1,43	428,0	QC1	436	1,45	424,0	QC1				
217	1,51	465,2	QC1	437	1,48	438,1	QC1				
218	1,58	501,1	QC1	438	1,51	438,1	QC1				
219	1,75	426,1	QC1	439	1,52	378,1	QC1				
220	1,44	391,1	QC1	440	1,63	392,2	QC1				

{Tabla 10-1}

Ej.	Datos de 1H RMN	Sal
1	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (1H, s), 8,39 (1H, a), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,85 (1H, a), 7,45 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,48 (2H, s), 4,75 (2H, c, J = 8,6 Hz), 2,65 (1H, septet, 6,6 Hz), 2,19 (3H, s), 1,30 (6H, d, J = 6,6 Hz)	libre
2	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,69 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,14 (1H, s), 5,66 (2H, s), 4,99 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,15 (3H, s), 1,43 (6H, s).	libre
69	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,84 (1H, s), 8,25 (1H, dd, J = 5,8 y 2,2 Hz), 8,06 (2H, s), 7,68 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,45 (1H, s), 5,55 (2H, s), 4,81-4,71 (2H, m), 3,58-3,48 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,33-1,27 (3H, m)	libre

ES 2 661 585 T3

Ej.	Datos de 1H RMN	Sal
141	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (1H, s), 8,76 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,19 (1H, s), 7,76-7,73 (2H, m), 5,73 (2H, s), 4,99 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,83 (1H, t, J = 5,1 Hz), 3,60-3,52 (2H, m), 3,45-3,38 (2H, m), 2,15 (3H, s)	libre
149	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,79 (1H, s), 8,45 (1H, a), 8,24 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,41 (1H, s), 5,54 (2H, s), 4,56 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,90-3,84 (2H, m), 3,70-3,64 (2H, m), 2,75 (1H, t, J = 5,1 Hz), 2,69-2,54 (2H, m), 2,15 (3H, s)	libre
158	(300 MHz, CDCl ₃) δ 10,03 (1H, s a), 8,87 (1H, s), 7,90-7,82 (1H, m), 7,29-7,24 (2H, m), 5,79 (2H, s), 4,93 (2H, c, J = 8,1 Hz), 2,22 (3H, s), 1,81-1,70 (1H, m), 1,18-1,11 (2H, m), 0,97-0,90 (2H, m)	libre
166	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (1H, s), 8,47-8,41 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,46 (1H, s), 5,55 (2H, s), 4,76 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 3,68-3,60 (1H, m), 3,45-3,35 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,20 (3H, s), 1,28 (3H, d, J = 5,9 Hz)	libre
172	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,12 (1H, s), 8,07 (1H, a), 7,68 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,08 (1H, s), 5,69 (2H, s), 4,43 (2H, c, J = 8,0 Hz), 3,54 (2H, quintuplete, J = 6,6 Hz), 2,23 (3H, s), 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz)	libre
174	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (1H, s), 8,45 (1H, a), 8,24 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,12 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,09 (1H, s), 4,43 (2H, c, J = 8,0 Hz), 3,92-3,84 (2H, m), 3,72-3,65 (2H, m), 2,77 (1H, t, J = 5,1 Hz), 2,24 (3H, s)	libre
179	(270 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (1H, s), 8,90 (1H, t, J = 5,3 Hz), 8,25-8,20 (2H, m), 7,75-7,73 (2H, m), 5,73 (2H, s), 5,00 (2H, c, J = 9,2 Hz), 4,55 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,52-3,34 (4H, m), 2,15 (3H, s), 1,71 (2H, quintuplete, J = 6,6 Hz)	libre
183	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (1H, s), 8,40 (1H, a), 8,27 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,07 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,47 (1H, s), 6,20 (1H, a), 5,57 (2H, s), 4,76 (2H, c, J = 8,8 Hz), 3,68-3,61 (2H, m), 3,55-3,49 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,99 (3H, s)	libre
199	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (1H, s), 8,47 (1H, a), 8,25 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,56 (2H, s), 4,76 (2H, c, J = 8,8 Hz), 3,96-3,86 (1H, m), 3,75-3,58 (4H, m), 3,09-3,01 (2H, m), 2,21 (3H, s)	libre
220	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,76 (1H, s), 8,52-8,40 (1H, m), 8,24 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,27-7,15 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,10 (1H, tt, J = 55,0, 4,0 Hz), 5,55 (2H, s), 4,18 (2H, td, J = 13,0, 4,0 Hz), 3,91-3,80 (2H, m), 3,72-3,61 (2H, m), 2,22 (3H, s) (no se observa una señal debido a OH)	libre
222	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (1H, s), 8,48-8,42 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,45 (1H, s), 5,99 (1H, tt, J = 52,8 y 4,4 Hz), 5,56 (2H, s), 4,74 (2H, t, J = 12,5 Hz), 3,91-3,85 (2H, m), 3,70-3,64 (2H, m), 2,74 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,18 (3H, s)	libre
223	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (1H, s), 8,36-8,28 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,07 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,46 (1H, s), 5,98 (1H, tt, J = 53,6 y 4,4 Hz), 5,56 (2H, s), 4,74 (2H, t, J = 12,5 Hz), 3,70-63 (4H, m), 3,30 (1H, s a), 2,19 (3H, s), 1,87-1,79 (2H, m)	libre
288	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,63 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,14 (1H, s), 5,63 (2H, s), 4,54 (2H, t, J = 13,2 Hz), 2,12 (3H, s), 1,71 (3H, t, J = 19,1 Hz), 1,41 (6H, s)	libre
301	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,79 (1H, s), 8,45 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,07 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,43 (1H, s), 5,55 (2H, s), 4,50 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,90-3,85 (2H, m), 3,70-3,64 (2H, m), 2,83 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,19 (3H, s), 1,74 (3H, t, J = 19,1 Hz)	libre
343	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,75 (1H, s), 8,51-8,39 (1H, m), 8,23-8,19 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,38 (1H, s), 5,22 (2H, s), 4,16-4,14 (2H, m), 3,89-3,85 (2H, m), 3,69-3,63 (2H, m), 3,02 (1H, s a), 2,17 (3H, s), 1,35-1,21 (1H, m), 0,61-0,56 (2H, m), 0,37-0,32 (2H, m)	libre
462	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,66 (1H, tt, J = 52,1, 5,1 Hz), 6,14 (1H, s), 5,64 (2H, s), 4,83 (2H, t, J = 13,9 Hz), 2,13 (3H, s), 1,41 (6H, s)	libre

Ej.	Datos de 1H RMN	Sal
518	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,07 (1H, s), 8,93 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,02-7,94 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,28 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,65 (2H, s), 4,73 (2H, c, J = 8,1 Hz), 3,41-3,19 (4H, m), 2,13 (3H, s), 1,78 (3H, s)	libre

Ensayos farmacológicos

Actividad de los canales de sodio activados por voltaje humanos in vitro

5 Las actividades inhibitoras de los compuestos contra los canales de sodio activados por voltaje se determinan mediante una metodología bien conocida en la técnica.

10 La capacidad de los derivados de pirazolopiridina de la fórmula (I) para inhibir los canales Na_{v1.3}, Na_{v1.7} y Na_{v1.5} se mide por el ensayo de transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET) y el ensayo de electrofisiología descritos a continuación.

Ensayo FRET

15 Esta exploración se usa para determinar los efectos de los compuestos en los canales Na_{v1.3}, Na_{v1.7}, y Na_{v1.5} humanos, utilizando un sistema de estimulación de campo eléctrico (EFS) en formato de placa de 96 pocillos en una plataforma FDSS (Hamamatsu Photonics). El cambio del potencial de membrana se monitoriza con un par de colorantes de FRET, oxonol (DiSBAC2(3)) y cumarina (CC2-DMPE).

20 Mantenimiento de células:

25 Cada una de las células HEK293 que expresan canales Na_{v1.3} y de las células HEK293 que expresan canales Na_{v1.5} humanos se cultivaron en matraces T225, en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 % hasta una confluencia de aproximadamente el 80 %. La composición del medio consistía en medio Eagle modificado por Dulbecco (alto en glucosa), FCS al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina, 100 microgramos/ml de estreptomycin y 500 microgramos/ml de Geneticin.

30 Las células CHO que expresan canales Na_{v1.7} humanos se cultivan en matraces T225, en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 % hasta una confluencia de aproximadamente el 80 %. La composición del medio consiste en HAM/F12 con Glutamax I, FCS al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina y 100 microgramos/ml de higromicina.

Protocolo:

- 35 - Se siembra cada línea celular (1 x 10⁵ células/pocillo) en placas de 96 pocillos recubiertas de poli-D-lisina antes de los experimentos.
- Se incuba a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 24 horas.
- Se lava bien cada pocillo con tampón de ensayo (NaCl 140 mM, KCl 4,5 mM, D-glucosa 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, pH ajustado a 7,4 con NaOH) dos veces.
- 40 - Se añade una 1ª solución de lavado que contiene CC2-DMPE 10 microM y Pluronic F-127 al 0,06 % en tampón de ensayo.
- Se incuban la placa a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora.
- Se elimina la 1ª solución de carga y se añade una 2ª solución de carga que contiene DiSBAC2(3) 15 microM, VABSC-1 0,555 mM y Pluronic F-127 al 0,004 % en tampón de ensayo.
- 45 - Se coloca la placa en la oscuridad a temperatura ambiente durante 25 minutos.
- Se añaden las soluciones de compuesto en la placa de ensayo.
- Se coloca la placa en FDSS y se coloca un dispositivo EFS sobre la placa.
- Se mide la respuesta fluorescente inducida por EFS mediante FDSS.

50 Los datos se analizan y se comunican en forma de proporciones normalizadas de intensidades medidas a 440 nm. El proceso de cálculo de estas proporciones se efectúa del modo siguiente:

{Math. 1}

55 FIR = Relación de integración de fluorescencia = la integral de la proporción normalizada a la inicial (antes de la EFS)

$$\% \text{ de inhibición} = \left\{ 1 - \frac{(FIR \text{ de cada pocillo} - FIR \text{ media con el } 100\% \text{ de } I_{Na})}{(FIR \text{ media con el } 0\% \text{ de } I_{Na} - FIR \text{ media con el } 100\% \text{ de } I_{Na})} \right\} \times 100$$

Este análisis se efectúa usando un programa informático específico para los datos generados por FDSS. Los valores

de relación de fluorescencia se representan usando XLfit para determinar un valor de IC₅₀ para cada compuesto.

Todos los compuestos de ensayo muestran una CI₅₀ contra Na_{V1.3} y Na_{V1.7} menor de aproximadamente 3 en los ensayos anteriores. Los compuestos preferidos muestran una CI₅₀ contra Na_{V1.7} y Na_{V1.3} menor de aproximadamente 1 en los ensayos anteriores.

Los compuestos con CI₅₀ frente a Na_{V1.7} <1 microM y/o Na_{V1.3} <1 microM son:

Ejemplos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 27, 32, 33, 34, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 51, 52, 61, 65, 69, 71, 75, 80, 82, 85, 88, 89, 92, 93, 96, 98, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 113, 119, 120, 125, 126, 128, 129, 134, 139, 141, 145, 147, 148, 149, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 187, 190, 191, 194, 195, 196, 197, 199, 201, 202, 203, 204, 207, 209, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 238, 239, 240, 241, 242, 245, 246, 247, 248, 251, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 320, 321, 322, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 338, 341, 342, 343, 344, 345, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 362, 363, 364, 367, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 380, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 391, 392, 394, 395, 399, 400, 401, 402, 403, 406, 407, 408, 409, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 420, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 489, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 500, 501, 502, 503, 504, 506, 507, 508, 512, 513, 515, 516, 517, 518, 519, 521, 522, 523, 524, 525, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 537, 538, 540, 545, 548, 549, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 596, 597, 598, 599, 600, 602, 603, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 616, 617, 618, 619, 620, 622, 624, 625, 626, 627, 629, 631, 632, 633, 634, 636, 637, 639, 640, 641, 642, 643, 645, 646, y 649.

En referencia a todos los compuestos ensayados, la relación de actividades contra Na_{V1.5} frente a Na_{V1.3} o Na_{V1.7} es de más del triple. Por ejemplo, las actividades del Ejemplo 2 contra Na_{V1.5} y Na_{V1.7} son de más de 30 microM y 0,38 microM, respectivamente.

Ensayo electrofisiológico para Nav

Se usa registro de pinza de parche de célula completa para evaluar la eficacia o la selectividad de los bloqueantes de canales de Na en células HEK293 que expresan Na_{V1.3} (hSCN3A) o células CHO que expresan Na_{V1.7} humano (hSCN9A). Las células HEK293 que expresan Na_{V1.3} se cultivan en medio de crecimiento que contiene: DMEM, FBS inactivado por calor al 10 % (Hyclone Laboratories Inc), 100 microgramos/ml de penicilina/100 U/ml de estreptomycin, 150 microgramos/ml de Zeocin, y 3 microgramos/ml de Geneticin. Las células CHO que expresan Na_{V1.7} se cultivan en medio de crecimiento que contiene: HAM/F-12, FBS inactivado por calor al 9 % (Hyclone Laboratories, Inc) y 100 microgramos/ml de penicilina/100 U/ml de estreptomycin y 100 microgramos/ml de higromicina. Las células que expresan canales de Na se disocian con tripsina-EDTA al 0,05 % y después se siembran en una cubierta de vidrio durante 24-48 h.

Se estiran pipetas de vidrio hasta un diámetro de la punta de 1-2 micrómetros en un estirador de pipetas. Las pipetas se rellenan con la solución intracelular y se inserta un cable de plata clorado a lo largo de su longitud, que después se conecta a la gradilla superior del amplificador de pinza de voltaje (Axon Instruments o HEKA elektronik). La solución de registro extracelular consiste en (en mM): 140 de NaCl, 5 de KCl, 2 de CaCl₂, 1 de MgCl₂, 10 de HEPES y 10 de glucosa, pH ajustado a 7,4 con NaO. La solución interna consiste en (en mM): 120 de CsF, 15 de NaCl, 10 de EGTA y 10 de HEPES, pH 7,2 ajustado con CsOH; Tras insertar la punta de la pipeta en el baño, se anotó la resistencia de la pipeta (el intervalo aceptable es de entre 1-3 megaohm). El potencial de unión entre la pipeta y las soluciones de baño se pone a cero en el amplificador. Después de establecer la configuración de células completas, se deja durante aproximadamente 10 minutos para que se equilibre la solución de la pipeta dentro de la célula antes de comenzar el registro. Las corrientes se filtran a la baja entre 2-5 kHz y se muestrean digitalmente a 10 kHz.

Se construye la curva de inactivación de estado estacionario usando pulsos de condicionamiento de 2 s (para vehículo) o 60 s (para fármacos) a diferentes potenciales seguidos inmediatamente del pulso de prueba a -10 mV. Los picos de corriente se representan como una fracción de la corriente máxima a los potenciales de condicionamiento en el intervalo de -120 mV a -40 mV para Na_{V1.3} y de -130 mV a -60 mV para Na_{V1.1}. Los valores de V_{1/2} o k se estiman a partir de ajustes de Boltzmann. La afinidad de los fármacos a los canales de Na en reposo (K_{reposo} o K_r) se evalúa mediante un pulso de prueba de 30 ms desde un potencial negativo de -120 o -130 mV, donde prácticamente todos los canales están en estado de reposo. El valor de K_r se calcula mediante un modelo de unión 1:1 convencional:

{Math. 2}

$$K_{\text{reposo}} (K_r) = \{[\text{fármaco}]_{\text{máx, fármaco}} / (I_{\text{máx, control}} - I_{\text{máx, fármaco}})\}$$

- 5 donde $K_{\text{reposo}} (=K_r)$ es una constante de disociación para el estado de reposo y $[\text{fármaco}]$ es la concentración de compuesto. $I_{\text{máx, control}}$ e $I_{\text{máx, fármaco}}$ son picos de corriente en ausencia y presencia de compuesto, respectivamente.

- 10 La afinidad del fármaco por los canales de Na en estado inactivo (K_{inact} o K_i) se estima a partir del cambio de la curva de disponibilidad por el compuesto. La interacción del compuesto con el canal en estado inactivo se evalúa mediante la siguiente ecuación:

{Math. 3}

$$K_{\text{inact}} (k_i) = \{[\text{fármaco}] / ((1 + [\text{fármaco}] / K_r) \cdot \exp(-\Delta V / k) - 1)\}$$

- 15 donde $K_{\text{inact}} (=K_i)$ es una constante de disociación para el estado inactivado. ΔV es el cambio de voltaje inducido por el compuesto de la mitad del voltaje máximo de la curva de Boltzmann y k es el factor de pendiente en presencia de compuesto.

- 20 Todo los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo. Por ejemplo, las actividades (K_i) del ejemplo 2 contra $\text{Na}_{\text{v}1.3}$ y $\text{Nav}1.7$ son de 0,57 microM y 0,34 microM, respectivamente.

Ensayo in vivo

- 25 Alodinia estática inducida por lesión de constricción crónica (CCI) en ratas

- Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La alodinia estática inducida por CCI se evalúa mediante la prueba de von Frey-Hair (VFH). La cirugía se efectúa de acuerdo con el método de Bennet GJ y Xie YK (Pain 1988, 33: 87-107). Se anestesia a los animales con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico. Se expone el nervio ciático común a nivel medio del muslo, se libera del tejido adherente y se atan cuatro ligaduras alrededor usando un filamento de seda 4-0. Se sutura la incisión y se deja a las ratas que se recuperen en sus jaulas con un lecho blando. Se efectúa una operación simulada de la misma manera salvo por la ligadura del nervio ciático. Los animales se colocan individualmente en una cámara de ensayo de plexiglás sobre una rejilla elevada para aclimatarlos antes del día de ensayo. En el día postoperatorio (POD) 14-28, la evaluación se realiza usando una serie de VFH calibrados (monofilamentos de Semmes-Winstein) con 0,4, 0,6, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g de fuerza. El VHF comenzando con la fuerza de 2 g se aplica de un modo ascendente o descendente según un método arriba y abajo de Dixon modificado descrito por Chaplan SR et al. (J Neurosci Methods 1994, 53: 55-63). Cada VHF se presenta sobre la superficie plantar de la pata trasera operada con una presión ascendente continua hasta que se dobló durante aproximadamente 6 segundos. En ausencia de retirada de la pata, se presenta un estímulo más fuerte. En caso de que retire una pata, se selecciona el siguiente estímulo más débil. Después del cambio inicial de positivo a negativo o viceversa, se aplican 4 estimulaciones más. El patrón de 6 respuestas positivas y negativas se convierte a un umbral de retirada de la pata del 50 % (PWT) usando la siguiente fórmula:

{Math. 4}

$$50 \% \text{ PWT (g)} = (10^{[X_f + \kappa \delta]}) / 10.000$$

- 50 donde X_f es el valor (en unidades logarítmicas) del VHF final usado, κ es el valor tabular para el patrón de respuestas positivas/negativas y δ es la diferencia media entre los estímulos en unidades logarítmicas (en este caso, 0,224).

- En los casos donde se observan respuestas positivas o negativas continuas hasta el final del espectro de estímulos, se asignan valores de 0,25 y 15 g, respectivamente. Los animales que muestren la alodinia estática (<4 g de 50 % de PWT) mediante la cirugía CCI se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que tengan medias de 50 % de PWT prácticamente iguales entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. Se habitúa a las ratas a la cámara durante al menos 20 minutos antes de la medida. Se mide el 50 % del PWT en el momento adecuado después de la administración del compuesto. El análisis estadístico se efectúa mediante la prueba de t desapareada o análisis de la variante de una vía (ANOVA) con la prueba post-hoc de Dunnett en comparación con el grupo de vehículo. Todos los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

- Hiperalgesia térmica inducida por Adyuvante Completo de Freund (CFA) en ratas

65

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 6 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La hiperalgesia térmica inducida por CFA se evalúa usando el aparato de prueba plantar (Ugo Basile) como se describe por Hargreaves K et al (Pain 1988, 32: 77-88). Se coloca a los animales en un aparato que consiste en una caja de ensayo individual en una tabla de vidrio elevada y se deja que se aclimaten durante al menos 10 minutos. Tras la habituación, se coloca bajo la tabla una fuente móvil de calor y se aplica estimulación térmica sobre la superficie plantar de la pata trasera derecha. La latencia para retirar su pata trasera se define como la latencia de retirada de la pata (PWL) en segundos. El punto de corte se ajusta a 30 segundos para prevenir el daño tisular. La CFA se prepara a una concentración de 2-3 mg/ml de Mycobacterium tuberculosis H37 RA en parafina líquida. Después de la desinfección con etanol al 70 %, se inyectó a las ratas por vía intraplantar 100 microl de CFA (200-300 microgramos) en la pata trasera derecha. Dos días después de la inyección de CFA, se mide la PWL del mismo modo al mencionado anteriormente. Los animales que mostraron una reducción del PWL (hiperalgesia) mediante inyección de CFA se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que tengan un PWL medio prácticamente igual entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. Se habitúa a las ratas al aparato durante al menos 10 minutos antes de cada medida. Se mide el PWL en el momento adecuado después de la administración del compuesto. El análisis estadístico se efectúa mediante la prueba de t desapareada o ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett en comparación con el grupo de vehículo.

Todo los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

Déficit de carga de peso inducido por CFA en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. El déficit de carga de peso (WB) inducido por CFA se evalúa usando un comprobador de incapacitación (Linton Instrumentation). Se habitúa a los animales a una caja de plástico que está equipada con un comprobador de incapacitación el día antes de la inyección de CFA. En el día de la inyección de CFA, se midió 3 veces la distribución de peso de cada pata trasera por cada rata usando un comprobador y la diferencia en la distribución de peso, peso en la pata derecha (inyectada) menos peso en la pata izquierda (no inyectada), se define como el valor de déficit de WB en g. La duración de cada medida se ajusta a 3 segundos. La CFA se prepara a una concentración de 2-3 mg/ml de Mycobacterium tuberculosis H37 RA en parafina líquida. Después de la desinfección con etanol al 70 %, se inyectó a las ratas por vía intraplantar 100 microl de CFA (200-300 microgramos) en la pata trasera derecha. Dos días después de la inyección de CFA, la distribución de peso de cada pata trasera se mide y se calcula el valor de déficit de WB del mismo modo mencionado anteriormente. Los animales que mostraron una reducción del déficit de WB (>30 %) mediante la inyección de CFA se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que sean prácticamente iguales entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. La distribución de peso de cada pata trasera se mide en el momento adecuado después de la administración del compuesto y se calcula el déficit de WB como se ha explicado anteriormente. El análisis estadístico se efectúa mediante la prueba de t desapareada o ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett en comparación con el grupo de vehículo.

Todo los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

Alodinia estática inducida por incisión en la pata en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La alodinia estática inducida por incisión en la pata se evalúa mediante la prueba de VFH. La cirugía se efectúa de acuerdo con el procedimiento descrito por Brennan et al. (Pain 1996, 64: 493-501). Inicialmente, se anestesia a los animales con una mezcla de isoflurano/O₂ del 3-4 % en una cámara anestésica y se mantienen con un 2-3 % suministrado a través de un cono nasal. Se esteriliza la superficie plantar de la pata trasera derecha con solución de povidona yodada al 7,5 %. Se practica una incisión longitudinal de 1 cm con un bisturí del número 11, a través de la piel y la fascia de la faceta plantar de la pata, comenzando a 0,5 cm desde el vértice proximal del talón y extendiéndose hasta los dedos de la pata. Se eleva el músculo plantar usando pinzas y se retrae. El origen del músculo y su inserción se mantienen intactos. Después de la hemostasia por presión suave, se vuelve a unir la piel con 2 suturas de nylon 5-0. El sitio de la herida se cubre con pomada Terramycin y se deja que se recuperen las ratas en sus jaulas con un lecho blando. Los animales se colocan individualmente en una cámara de ensayo de plexiglás sobre una rejilla elevada para aclimatarlos durante 1 h antes del día de la cirugía. En POD1, la evaluación se realiza usando una serie de VFH calibrados (0,008, 0,02, 0,04, 0,07, 0,16, 0,4, 0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 26 g). Comenzando con una fuerza de 0,16 g de un modo ascendente o descendente, cada VFH se presenta sobre el extremo proximal de la herida próxima al talón lateral con una presión ascendente continua hasta que se dobló durante aproximadamente 6 segundos. En ausencia de retirada de la pata (respuesta negativa), se presenta un estímulo más fuerte. En caso de retirada de la pata (respuesta positiva), se selecciona el siguiente estímulo más débil. La cantidad de fuerza mínima necesaria para provocar dos respuestas positivas se define como PWT en g. En los casos donde se observan respuestas positivas o negativas continuas hasta el final del espectro de

estímulos, se asignan valores de 0,008 y 26 g, respectivamente. Los animales que muestren <1,4 g de PWT mediante la cirugía incisional se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que tengan medianas de PWT prácticamente iguales entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. Se habitúa a las ratas a la cámara durante al menos 20 minutos antes de la medida. Se mide el PWT en el momento adecuado después de la administración del compuesto. El análisis estadístico se realiza por la prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis con la prueba post-hoc de Dunn en comparación con grupo de vehículo.

Todo los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

Alodinia estática inducida por paclitaxel en la pata en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La alodinia estática inducida por paclitaxel en la pata se evalúa mediante la prueba de VFH. El tratamiento con paclitaxel se efectúa según el método de Polomano RC et al. (Pain 2001, 94: 293-304). Paclitaxel (2 mg) se inyecta por vía intraperitoneal cuatro días alternos (Días 1, 3, 5 y 7) en un volumen de 1 ml/kg. La dosis acumulada es de 8 mg/kg. En el grupo simulado, se trata con vehículo (una mezcla de Cremophor EL al 16,7 % y etanol al 16,7 % en suero salino) con la misma pauta. Los animales se colocan individualmente en una cámara de ensayo de plexiglás sobre una rejilla elevada para aclimatarlos antes del día de ensayo. En los días 15-29, la evaluación se realiza usando una serie de VFH calibrados con 0,4, 0,6, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g de fuerza. El VHF comenzando con la fuerza de 2 g se aplica de un modo ascendente o descendente según un método arriba y abajo de Dixon modificado descrito por Chaplan SR et al. (J Neurosci Methods 1994, 53: 55-63). Cada VHF se presenta sobre la superficie plantar de la pata trasera operada con una presión ascendente continua hasta que se dobló durante aproximadamente 6 segundos. En ausencia de retirada de la pata, se presenta un estímulo más fuerte. En caso de que retire una pata, se selecciona el siguiente estímulo más débil. Después del cambio inicial de positivo a negativo o viceversa, se aplican 4 estimulaciones más. El patrón de 6 respuestas positivas y negativas se convierte a un 50 % de PWT usando la siguiente fórmula:

{Math. 5}

$$50 \% \text{ PTW (g)} = (10^{[X_f + k\delta]})/10.000$$

donde X_f es el valor (en unidades logarítmicas) del VHF final usado, k es el valor tabular para el patrón de respuestas positivas/negativas y δ es la diferencia media entre los estímulos en unidades logarítmicas (en este caso, 0,224).

En los casos donde se observan respuestas positivas o negativas continuas hasta el final del espectro de estímulos, se asignan valores de 0,25 y 15 g, respectivamente. Los animales que muestren la alodinia estática (<4 g de 50 % de PWT) mediante el tratamiento con paclitaxel se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que tengan medias de 50 % de PWT prácticamente iguales entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. Se habitúa a las ratas a la cámara durante al menos 20 minutos antes de la medida. Se mide el 50 % del PWT en el momento adecuado después de la administración del compuesto. El análisis estadístico se efectúa mediante la prueba de t desapareada o ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett en comparación con el grupo de vehículo.

Todo los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

Comportamientos nociceptivos inducidos por formalina en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 6 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La prueba de formalina se efectúa durante el ciclo de luz. Los animales se aclimatan a la cámara de ensayo durante al menos 30 minutos antes de la inyección de formalina. Se coloca un espejo detrás y/o debajo de la cámara para ayudar en la observación. La solución de formalina al 5 % de 50 microl se inyecta por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera derecha. Inmediatamente después de la inyección, se coloca a las ratas individualmente en la cámara y se registran los comportamientos relacionados con el dolor. Después de la prueba, se cuenta el tiempo que pasa lamiéndose y/o mordiéndose la pata inyectada en tramos de 5 minutos durante 45 minutos después del tratamiento con formalina. La suma de tiempo empleado en lamerse/morderse en segundos desde los minutos 0 a 5 se considera la fase temprana, mientras que la fase tardía se toma como la suma de tiempo empleado en lamerse/morderse desde los 15 a los 45 minutos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran por vía sistémica en el instante adecuado antes de la inyección de formalina. El análisis estadístico se efectúa mediante la prueba de t desapareada o ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett en comparación con el grupo de vehículo.

Todo los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

Ensayo de unión a dofetilida humana

Se preparan células HEK293S transfectadas con HERG humano y se cultivan en nuestras instalaciones. Las células recogidas se suspenden en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) y se homogeneizan usando un Polytron PT 1200 manual ajustado a potencia máxima durante 20 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugan a 48.000 x g a 4 °C durante 20 min. Después, se resuspenden los sedimentos, se homogeneizan y se centrifugan una vez más del mismo modo. Los sedimentos finales se resuspenden en un volumen adecuado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM (pH 7,4 a 4 °C), se homogeneizan, se separan en alícuotas y se almacenan a -80 °C hasta su uso. Se usa una alícuota de fracciones de membrana para la determinación de la concentración de proteínas usando un kit de ensayo de proteínas BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOs (Wallac). Los ensayos de unión se llevan a cabo en un volumen total de 30 microl en placas de 384 pocillos. La actividad se mide mediante PHERAstar (BMG LABTECH) usando tecnología de polarización de fluorescencia. Se incuban diez microl de compuestos de ensayo con 10 microl de ligando de fluorescencia (derivado de dofetilida marcado con Cy3B 6 nM) y 10 microl de homogeneizado de membrana (6 microgramo de proteína) durante 120 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determina mediante E4031 10 microM a la concentración final.

Todos los compuestos de la invención ensayados muestran mayores valores de Cl₅₀ en la unión a dofetilida humana que los valores de Cl₅₀ en el ensayo FRET de Na_{V1.3} o Na_{V1.7}. Los altos valores de Cl₅₀ en las actividades de unión a dofetilida dan lugar a una reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos.

Ensayo de estabilidad metabólica:

Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Los compuestos de ensayo (1 microM) se incuban con MgCl₂ 3,3 mM y 0,78 mg/ml de HLM (HL101) o 0,74 mg/ml de HLM (Gentest UltraPool 150) en tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en la placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo sin P450 y un grupo de P450. Se añade solamente NADPH a la mezcla de reacción del grupo de P450. (también se usa un sistema de generación de NADPH en lugar de NADPH). Se recoge una alícuota de muestras del grupo de P450 en los instantes de 0, 10, 30 y 60 min, donde el instante de 0 min indicó el tiempo cuando se añadió el NADPH en la mezcla de reacción del grupo de P450. Se recoge una alícuota de muestras del grupo de no P450 en los instantes de -10 y 65 min. Las alícuotas recogidas se extraen con solución de acetonitrilo que contiene un patrón interno. La proteína precipitada se centrifuga en una centrifugadora (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el sobrenadante se mide mediante un sistema LC/MS/MS.

El valor de la semivida se obtiene representando el logaritmo neperiano de la relación del área máxima de los compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de mejor ajuste a través de los puntos proporciona la velocidad del metabolismo (k). Esto se convierte en un valor de semivida que usa las siguientes ecuaciones: Semivida = ln 2/k

Los compuestos de la presente invención muestran una estabilidad preferible, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

Ensayo de interacción fármaco-fármaco

Este método implica esencialmente determinar el porcentaje de inhibición de la formación de metabolitos de sondas (tacrina (Sigma A3773-1G) 2 microM, Dextrometorfano (Sigma D-9684) 5 microM, Diclofenaco (Sigma-6899-10D G) 5 microM y Midazolam (ULTRAFINE UC-429) 2 microM) a 3 microM de cada compuesto.

Más específicamente, el ensayo se lleva a cabo del modo siguiente. Los compuestos (60 microM, 10 microl) se preincuban en 170 microl de mezcla que incluye 0,1 mg de proteína/ml de microsomas hepáticos humanos, tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4), MgCl₂ 1 mM y sondas como sustrato durante 5 min. La reacción se inicia añadiendo 20 microl de NADPH 10 mM (también se usan 20 microl de sistema de generación de NADPH, que consisten en NADP⁺ 10 mM, ácido DL-isocítrico 50 mM y 10 U/ml de isocítrico deshidrogenasa). La placa de ensayo se incubaba a 37 °C. Se añade acetonitrilo a la solución incubada en el momento adecuado (por ejemplo, 8 min).

La concentración de metabolitos en el sobrenadante se mide mediante un sistema LC/MS/MS. El grado de interacción fármaco-fármaco se interpreta en función del % de generación de metabolitos en la presencia o ausencia del compuesto de ensayo.

Los compuestos de la presente invención muestran una resultados preferibles, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

Ensayo de unión a proteínas plasmáticas

La unión a proteínas plasmáticas del compuesto de ensayo (1 microM) se mide mediante el método de diálisis en equilibrio usando un equipo de tipo placa de 96 pocillos. HTD96a (marca registrada), membranas de celulosa regeneradas (corte de peso molecular de 12.000-14.000, 22 mm x 120 mm) se remojan durante una noche en agua destilada, después durante 15 minutos en etanol al 30 % y, finalmente, durante 20 minutos en tampón de diálisis (suero salino tamponado con fosfato de Dulbecco, pH 7,4). También se usan plasma congelado de ser humano, ratas Sprague-Dawley, y perros Beagle. Se monta el equipo de diálisis y se añaden 150 microl de plasma reforzado con compuesto a un lado de cada pocillo y 150 microl de tampón de diálisis al otro lado de cada pocillo. Después de 4 h de incubación a 37 °C a 150 rpm, se muestrean alícuotas de plasma y tampón. Se extraen el compuesto en plasma y tampón con 300 microl de acetonitrilo que contenía compuestos de patrón interno para su análisis. La concentración del compuesto se determina mediante análisis LC/MS/MS.

La fracción del compuesto no unido se calcula mediante la siguiente ecuación (A) o (B):

$$(A) \quad f_u = 1 - \{ ([\text{plasma}]_{\text{eq}} - [\text{tampón}]_{\text{eq}}) / ([\text{plasma}]_{\text{eq}}) \}$$

en donde $[\text{plasma}]_{\text{eq}}$ y $[\text{tampón}]_{\text{eq}}$ son las concentraciones del compuesto en plasma y tampón, respectivamente. {Math. 6}

$$(B) \quad f_u (\%) = \frac{C_B / C_{B,p} \times 4}{C_P / C_{P,p} \times 4/3} \times 100$$

en donde C_p es el área máxima del compuesto en la muestra de plasma;
 $C_{B,p}$ es el área máxima del patrón interno en la muestra de plasma;
 $C_{B,p}$ es el área máxima del compuesto en la muestra de tampón;
 $C_{P,p}$ es el área máxima del patrón interno en la muestra de tampón;
 4 y 4/3 es la recíproca de la velocidad de dilución en plasma y tampón, respectivamente.

Los compuestos de la presente invención muestran una unión preferible a proteínas plasmáticas, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

Estudio de solubilidad acuosa en equilibrio

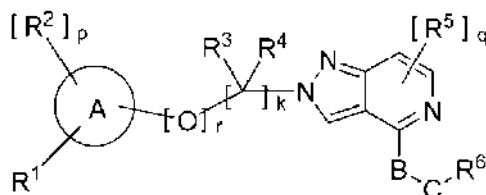
Se dispensa la solución de DMSO (2 microl, 30 mM) de cada compuesto en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo de vidrio. Se añade una solución de tampón fosfato potásico (50 mM, 198 microl, pH 6,5) a cada pocillo, y la mezcla se incuba a 37 °C con rotación agitando durante 24 horas. Después de centrifugar a 2000 g durante 5 minutos, se filtra el sobrenadante a través de la membrana de polycarbonato Isopore. La concentración de las muestras se determina mediante un método de gradiente HPLC general (J. Pharm. Sci. 2006, 95, 2115-2122).

{Aplicabilidad industrial}

Los derivados de pirazolopiridina de la presente invención son útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos, especialmente dolor, tales como dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluyendo dolor post-quirúrgico y dolores de tipo mixto que implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la columna vertebral, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluyendo el dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor orofacial y dolor inducido por la quimioterapia.

REIVINDICACIONES

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



(I)

en la que:

A es arilo;

-B-C- es -NH-(C=O)- o -(C=O)-NH-;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en;

(1) hidrógeno, (2) -O_n-alquilo C₁₋₆ donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (3) -O_n-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (4) -O_n-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) -S-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -S-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; (7) -NH-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹ y (8) -NH-arilo, donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (6) -O_n-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (7) -O_n-fenilo o -O_n-naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (8) -O_n-heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (9) -(C=O)-NR⁸R⁹, (10) -NR⁸R⁹, (11) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (12) -NR⁸-S(O)₂R⁹, (13) -S(O)_t-R⁹, donde t es 0, 1 o 2, (14) -NR⁸(C=O)R⁹, (15) -CN y (16) -NO₂;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-; p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R² puede ser igual o diferente;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y -O-alquilo C₁₋₆; o R³ forma un anillo de 3 a 7 miembros con R⁴ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (4) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, y (5) -O_n-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-;

R^5 puede estar en cualquier parte en el anillo de pirazolopiridina;
q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R^5 puede ser igual o diferente;

R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $-NR^8R^9$, heterociclilo, arilo, aril-alquilo C_{1-6} o heterocicilil-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo C_{1-6} , el alcoxi C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, el arilo, el aril-alquilo C_{1-6} o el heterocicilil-alquilo C_{1-6} , está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -O-cicloalquilo C_{3-7} , hidroxil-alcoxi C_{1-6} , -CN, $-NR^8R^9$, $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-NR^8R^9$, $-NR^8-(C=O)-R^9$, $-NR^8-(C=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^8-(C=O)-OR^9$, $-NR^8-S(O)_2-R^9$, $-NR^8-S(O)_2-NR^9R^{10}$, y $-S(O)_2-R^8$; R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) $-(C=O)_m-O$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) $-O$ -perfluoroalquilo (C_{1-3}), (6) $-(C=O)_m-O$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (7) $-(C=O)_m-O$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (8) $-(C=O)_m-O$ -fenilo o $-(C=O)_m-O$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (9) $-(C=O)_m-O$ -heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (10) $-(C=O)-NR^8R^9$, (11) $-NR^8R^9$, (12) $-S(O)_2-NR^8R^9$, (13) $-S(O)_t-R^8$, donde t es 0, 1 o 2, (14) $-CO_2H$, (15) $-CN$, y (16) $-NO_2$; en los que l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-O$ - o $-(C=O)_m$, y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-(C=O)_m-O$;

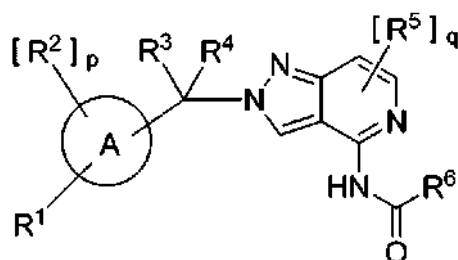
R^8 , R^9 , y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y -O-cicloalquilo C_{3-7} ; o R^8 forma un anillo de 4 a 7 miembros con R^9 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , (6) -O-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} , y (7) -O-cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^{11} ;
 R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, (5) -cicloalquilo C_{3-6} , (6) -O-alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, (7) $-O(C=O)$ -alquilo C_{1-6} , (8) $-NH$ -alquilo C_{1-6} , (9) fenilo, (10) heterociclilo, (11) $-CN$ y (12) $-Si$ (alquilo C_{1-6})₃;
k es 1 o 2;
r es 0 o 1, cuando r es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-[O]$ -;
en los que el arilo es un anillo mono- o bi-carbocíclico o mono- o bi-heterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto como se describe en la reivindicación 1, en el que
k es 1;
r es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto descrito en la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (I) se representa por un compuesto de la siguiente fórmula (II)



(II)

en la que:

A es arilo;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en;

(1) hidrógeno, (2) -O_n-alquilo C₁₋₆ donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (3) -O_n-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (4) -O_n-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) -S-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -S-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; (7) -NH-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹ y (8) -NH-arilo, donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (6) -O_n-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (7) -O_n-fenilo o -O_n-naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (8) -O_n-heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (9) -(C=O)-NR⁸R⁹, (10) -NR⁸R⁹, (11) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (12) -NR⁸-S(O)₂R⁹, (13) -S(O)_t-R⁹, donde t es 0, 1 o 2, (14) -NR⁸(C=O)R⁹, (15) -CN y (16) -NO₂;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-; p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R² puede ser igual o diferente;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y -O-alquilo C₁₋₆; o R³ forma un anillo de 3 a 7 miembros con R⁴ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (4) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, y (5) -O_n-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-; R⁵ puede estar en cualquier parte en el anillo de pirazolopiridina;

q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R⁵ puede ser igual o diferente;

R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -NR⁸R⁹, heterociclilo, arilo, aril-alquilo C₁₋₆ o heterocicil-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆, el alqueno C₂₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el heterociclilo, el arilo, el aril-alquilo C₁₋₆ o el heterocicil-alquilo C₁₋₆, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR⁸R⁹, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-NR⁸R⁹, -NR⁸-(C=O)-R⁹, -NR⁸-(C=O)-NR⁹R¹⁰, -NR⁸-S(O)₂-R⁹, -NR⁸-S(O)₂-NR⁹R¹⁰, y -S(O)₂-R⁸;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -(C=O)_m-O_t-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) -O_t-perfluoroalquilo (C₁₋₃), (6) -(C=O)_m-O_t-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (7) -(C=O)_m-O_t-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (8) -

(C=O)_m-O_l-fenilo o -(C=O)_m-O_l-naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (9) -(C=O)_m-O_l-heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (10) -(C=O)-NR⁸R⁹, (11) -NR⁸R⁹, (12) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (13) -S(O)_t-R⁸, donde t es 0, 1 o 2, (14) -CO₂H, (15) -CN, y (16) -NO₂; en los que l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_l- o -(C=O)_m-, y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -(C=O)_m-O_l-;

R⁸, R⁹, y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, y -O-cicloalquilo C₃₋₇; o R⁸ forma un anillo de 4 a 7 miembros con R⁹ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) -alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, (5) -cicloalquilo C₃₋₆, (6) -O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, (7) -O(C=O)-alquilo C₁₋₆, (8) -NH-alquilo C₁₋₆, (9) fenilo, (10) heterociclilo, (11) -CN y (12) -Si(alquilo C₁₋₆)₃; en los que el arilo es un anillo mono- o bi-carbocíclico o mono- o bi-heterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto descrito en la reivindicación 3, en el que:

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

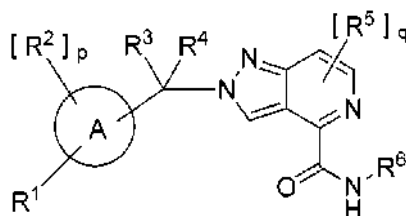
(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi;
p es 1;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, heterociclilo, o arilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -CN; en los que el arilo es un anillo mono- o bi-carbocíclico o mono- o bi-heterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto descrito en la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (I) se representa por un compuesto de la siguiente fórmula (III)



(III)

en la que:

A es arilo;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en;

(1) hidrógeno, (2) -O_n-alquilo C₁₋₆ donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (3) -O_n-cicloalquilo C₃₋₇ donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (4) -O_n-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) -S-

alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; (6) -S-arilo donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; (7) -NH-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹ y (8) -NH-arilo, donde el arilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (6) -O_n-alquenilo C₂₋₄, donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (7) -O_n-fenilo o -O_n-naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (8) -O_n-heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (9) -(C=O)-NR⁸R⁹, (10) -NR⁸R⁹, (11) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (12) -NR⁸-S(O)₂R⁹, (13) -S(O)_t-R⁹, donde t es 0, 1 o 2, (14) -NR⁸(C=O)R⁹, (15) -CN y (16) -NO₂;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-; p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R² puede ser igual o diferente;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y -O-alquilo C₁₋₆; o R³ forma un anillo de 3 a 7 miembros con R⁴ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹;

R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) -O_n-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, (4) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷, y (5) -O_n-alquenilo C₂₋₄, donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R⁷;

en los que n es independientemente 0 o 1, cuando n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-; R⁵ puede estar en cualquier parte en el anillo de pirazolopiridina;

q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R⁵ puede ser igual o diferente;

R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, arilo, aril-alquilo C₁₋₆ o heterocicilil-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el heterociclilo, el arilo, el aril-alquilo C₁₋₆ o el heterocicilil-alquilo C₁₋₆, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -O-cicloalquilo C₃₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR⁸R⁹, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-NR⁸R⁹, -NR⁸-(C=O)-R⁹, -NR⁸-(C=O)-NR⁹R¹⁰, -NR⁸-(C=O)-OR⁹, -NR⁸-S(O)₂-R⁹, -NR⁸-S(O)₂-NR⁹R¹⁰, y -S(O)₂-R⁸;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -(C=O)_m-O_l-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) -O_l-perfluoroalquilo (C₁₋₃), (6) -(C=O)_m-O_l-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (7) -(C=O)_m-O_l-alquenilo C₂₋₄, donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (8) -(C=O)_m-O_l-fenilo o -(C=O)_m-O_l-naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (9) -(C=O)_m-O_l-heterociclilo, donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (10) -(C=O)-NR⁸R⁹, (11) -NR⁸R⁹, (12) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (13) -S(O)_t-R⁸, donde t es 0, 1 o 2, (14) -CO₂H, (15) -CN, y (16) -NO₂;

en los que l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_l- o -(C=O)_m-, y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -(C=O)_m-O_l-;

R⁸, R⁹, y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, y -O-cicloalquilo C₃₋₇; o R⁸ forma un anillo de 4 a 7

miembros con R⁹ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en el que el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, (6) -O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹, y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹; R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) -alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, (5) -cicloalquilo C₃₋₆, (6) -O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más halógeno, (7) -O(C=O)-alquilo C₁₋₆, (8) -NH-alquilo C₁₋₆, (9) fenilo, (10) heterociclilo, (11) -CN y (12) -Si(alquilo C₁₋₆)₃; en los que el anillo es un anillo mono- o bi-carbocíclico o mono- o bi-heterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto descrito en la reivindicación 5, en el que:

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi;
p es 1;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, propilo, o butilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -O-alquilo C₁₋₆, -CN y -NR⁸-(C=O)-R⁹ en que cada uno de R⁸ y R⁹ tiene el mismo significado que en la reivindicación 5; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:

N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;
N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;
N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida;
N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxazol-5-carboxamida;
1,1-dimetil-3-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)urea;
2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amina;
2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)carbamato de etilo;
N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)carboxamida;

- N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoropiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 5 N-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-fluoropiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-2-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 10 N-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-((6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
 15 N-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
 N-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
 N-2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
 N-2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 20 N-2-((5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pivalamida;
 N-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)nicotinamida;
 N-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
 25 3-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1,1-dimetilurea;
 N-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pivalamida;
 N-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 30 N-2-((6-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-((6-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 (S)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(tetrahidrofurano-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-ciclopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-ciclobutil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-2-(metoxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 N-(3-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
 N-(3-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-2-((6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-(1-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 50 N-2-(2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 (S)-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 55 (S)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 N-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)nicotinamida;
 (R)-2-hidroxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 (S)-2-hidroxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 60 N-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)piperidin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-propil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isobutil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 N-(2-etoxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(cianometil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- (S)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(piridin-3-ilmetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 N-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 10 (R) -N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
 N-(3-metoxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-((1-hidroxiciclohexil)metil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
 N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 20 2-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(7-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propionamida;
 N-(7-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 1-isobutiril-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxamida;
 (S) -1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;
 30 (R) -1-acetil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pirrolidin-2-carboxamida;
 N-metil-N-(2-((2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)-2-oxoetil)acetamida;
 35 (S) -2-metoxi-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 (S)-N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-metoxipropanamida;
 (R) -N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxiopropanamida;
 (S) -N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxiopropanamida;
 40 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-ciclopropil-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-2-il)acetamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida;
 N-isopropil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-ciclopropil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida;
 N-(cianometil)-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-propil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 N-(3-(dimetilamino)propil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-aminoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida;
 2-(piridin-4-il)-N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida;
 65 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-(piridin-3-il)acetamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(2-((5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 5 N-(2-((6-(ciclopropilmetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((6-(ciclopropilmetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((6-(ciclopropilmetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N,6-dimetil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 N-etil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 2-((6-(ciclopropilmetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-2-((6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 2-((6-(ciclopropilmetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(ciclopropilmetoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(3-metil-4-(trifluorometoksi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 N-isopropil-2-(3-metil-4-(trifluorometoksi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoksi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoksi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 30 N-metil-2-(3-metil-4-(trifluorometoksi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(4-fluorofenoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((6-(4-fluorofenoksi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 N-(2-hidroxi-etil)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoksi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 N-metil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoksi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoksi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoksi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoksi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoksi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 N-etil-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoksi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoksi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 N-metil-2-((1-metil-5-(trifluorometoksi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((1-metil-5-(trifluorometoksi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((1-metil-5-(trifluorometoksi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-((1-metil-5-(trifluorometoksi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoksi)bencil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoksi)bencil)-N-(3-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 N-isopropil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-2-((1-metil-5-(trifluorometoksi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 N-(2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoksi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;

- N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metil-propanamida;
 N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 5 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-metil-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 N-(2-hidroxi)etil)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi)propil)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-(3-hidroxi)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 N-(2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-hidroxi)etil)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi)propil)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 N-isopropil-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi)propil)-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 N-etil-2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi)etil)-2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi)propil)-2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 30 il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-
 metilpropanamida;
 N-(2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-acetamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 35 carboxamida;
 (S)-N-(2-hidroxi)propil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (S)-N-(2,3-dihidroxi)propil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 40 N-(2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-metil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 N-(3-hidroxi)propil)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2-hidroxi)propil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (R)-N-(2,3-dihidroxi)propil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 50 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamido)etil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi)etil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 N-(3-hidroxi)propil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-((S)-2-hidroxi)propil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 N-(2-hidroxi)etil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi)propil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- N-metil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 10 carboxamida;
 (S)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (R) -2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 15 (S) -2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (R) -2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 (S) -2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(1-hidroxi-propan-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 20 carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 25 N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 il)ciclopropanocarboxamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 il)propanamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 35 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-hidroxi-propan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 45 N-(2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-
 metilpropanamida;
 N-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 50 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxi-propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 N-(2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-metil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 N-(2-hidroxi-etil)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(3-hidroxi-propil)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 65 N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-
 5 metilpropanamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 10 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-propionamidoetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-isobutiramidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(ciclopropanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 15 (2-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamido)etil)carbamato de
 etilo;
 N-(2-benzamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-
 c]piridin-4-carboxamida;
 20 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(N-metilacetamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-butiramidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(ciclobutanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 25 N-(2-(ciclohexanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-(2-(3-etilureido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 N-(2-acetamidoetil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 il)propanamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(picolinamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-(nicotinamido)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(isonicotinamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 40 N-(2-(1-hidroxiciclohexanocarboxamido)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-
 c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 45 il)ciclopropanocarboxamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 il)propanamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 50 N-(2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N-metil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 55 N-(2-hidroxi)etil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxi)propil)-2-((4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-
 carboxamida;
 N-metil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 N-isopropil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

[illegible]

2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxazol-5-carboxamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 (S)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida; y
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 que se selecciona de:

N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)acetamida;
 N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;
 N-(2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)pivalamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-metoxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-propil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
- 5 N-isopropil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropano-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 10 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R) -N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 15 N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-metil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 20 N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 25 N-(2-cianoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-metoksi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
- 30 N-etil-2-((5-metoksi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 35 N-(2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 40 (R) -N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((6-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(4-hidroxibutil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 45 N-(2-hidroxietil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-acetamidopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonamido)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 50 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 55 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
- 60 N-(3-hidroxiopropil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 65 N-etil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 55 N-(3-hidroxiopropil)-2-((2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 60 (R) -N-(2-hidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- (R) -N-(2,3-dihidroxiopropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 65 N-etil-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S) -N-(2-hidroxiopropil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- (S)-N-(1-hidroxipropán-2-il)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-cianoetil)-2-((4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-cianoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 5 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(3-hidroxipropil)-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 10 2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-etil-2-((2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-isopropil-2-((2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(3-hidroxipropil)-2-((2-(4-(trifluorometil)fenoxi)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
- 15 N-(2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 2-((2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 20 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-etil-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 25 2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-isopropil-2-((6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 30 N-(3-hidroxipropil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-metil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-etil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(3-hidroxipropil)-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 35 N-etil-2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-(1-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
- N-(2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 40 N,6-dimetil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-etil-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-etil-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 45 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 50 N-(2-hidroxietil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(3-hidroxipropil)-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-etil-2-((6-(4-fluorofenoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-hidroxietil)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 55 N-(3-hidroxipropil)-6-metil-2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-metil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 60 N-etil-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(3-hidroxipropil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
- N-(2-((5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
- 65 2-((5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- N-(3-hidroxipropil)-2-((1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 N-(2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-etil-2-((5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 N-etil-2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 N-(2-((5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 (S)-N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 N-(3-hidroxipropil)-2-(3-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(3-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)bencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 N-metil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-hidroxipropil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 N-((S)-2-hidroxipropil)-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 40 N-(3-hidroxipropil)-2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 (S)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 (S)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 60 2-hidroxi-2-metil-N-(2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 65 N-(2-((5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-idroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-isopropil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 (S)-N-(1-idroxiopropan-2-il)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-idroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-etil-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-idroxiopropil)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 15 2-idroxi-2-metil-N-(2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-idroxi-2-metil-N-(2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 20 N-(2-acetamidoetil)-2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-acetamidoetil)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-idroxi-2-metil-N-(2-((4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)propanamida;
 N-etil-2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 25 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-(1-(4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 30 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(2-idroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metil)-N-(3-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-idroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-idroxi-2-metilpropanamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 35 N-(2-acetamidoetil)-2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(2-idroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((6-ciclobutoxi-5-metilpiridin-3-il)metil)-N-(3-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-2-idroxi-2-metilpropanamida;
 40 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-idroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(ciclopropilmetoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-metil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 45 N-etil-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(3-idroxiopropil)-2-((5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridazin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)isobutiramida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 50 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida; 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(2-idroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-((5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpiridin-2-il)metil)-N-(3-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 N-(2-cianoetil)-2-((6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilpiridin-3-il)metil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 55 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-etil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-idroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(3-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 60 (R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbencil)-N-(2-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (R)-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((R)-2-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 (S)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 65 (R)-2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-N-(2-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-idroxiopropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;

- (S) -2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 5 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(2-hidroxietil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)-3,5-dimetilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(1-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilfenil)etil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbencil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 10 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-(3-hidroxipropil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida; y
 2-(4-(difluorometoxi)-3-metilbencil)-N-isopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 15 como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. La composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 9, que además comprende otro agente farmacológicamente activo.
- 20 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento en un animal, incluyendo un ser humano, de una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino,
 25 enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia
 30 herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo, causalgia, y dolor inducido por la quimioterapia; y combinaciones de los mismos.
12. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto o una sal
 35 farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.