

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 501**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2012 PCT/IB2012/003012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13088256**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2012 E 12832784 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2791138**

54 Título: **Pirazolo[1,5-a]piridinas sustituidas como inhibidores de la quinasa del receptor de tropomiosina (Trk)**

30 Prioridad:

**12.12.2011 IN 4329CH2011**

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

**18.10.2018**

73 Titular/es:

**DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (100.0%)  
8-2-337, Road No. 3 Banjara Hills  
Hyderabad 500 034, IN**

72 Inventor/es:

**SASMAL, PRADIP KUMAR;  
AHMED, SHAHADAT;  
TEHIM, ASHOK;  
PARADKAR, VIDYADHAR;  
DATTATREYA, PRASANNA M. y  
MAVINAHALLI, NANJEGOWDA JAGADEESH**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 686 501 T3

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

## DESCRIPCIÓN

**Pirazolo[1,5-a]piridinas sustituidas como inhibidores de la quinasa del receptor de tropomiosina (Trk)**5 **Campo técnico**

La presente solicitud se refiere a una serie de compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos. La presente solicitud está dirigida adicionalmente al uso de compuestos tales como los inhibidores de la proteína quinasa de la familia de quinazas relacionadas con receptores de tropomiosina (Trk). La presente solicitud también describe un método para preparar tales compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

**Antecedentes**

15 TrkA, TrkB y TrkC, que forman la familia de receptores Trk, son receptores tirosina quinasa de alta afinidad activados por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT) (Curr Opin Neurobiol, 2001, 11, 272-280).

Se ha demostrado que los inhibidores de la vía Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos animales de dolor. Por ejemplo, el bloqueo sostenido de los receptores de neurotrofina TrkA, TrkB y TrkC reduce el dolor esquelético no maligno (Bone, 2011, 48(2), 389-398). La administración del inhibidor K252a del receptor de NGF (TrkA) mostró una supresión significativa de la hiperalgesia mecánica (relevante para la patogénesis del síndrome de dolor miofascial (MPS)) en modelos animales (J. Pain, Artículo en prensa, 2011, 12(10), 1059-1068). Se ha demostrado que los anticuerpos antagonistas de NGF y TrkA son eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático (Neuroscience, 1994, 62,327-331; J. Pain, 2004, 5, 157-163; Nat. Med., 1995, 1, 774-780; Pain, 2005, 116, 8-16; Pain, 2003, 105, 489-497) y modelos animales de dolor neuropático (EUR. J. Neurosci., 1999, 11, 837-846; Pain, 1999, 79, 265-274 ; Pain, 1999, 81, 245-255; Neurosci. Lett., 2003, 336, 117-120).

Se ha demostrado que el NGF secretado por células tumorales y macrófagos que invaden tumores estimula directamente TrkA localizado en fibras de dolor periféricas. También se ha demostrado en diversos modelos tumorales tanto en ratones como en ratas que la neutralización del NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer. Además, la activación de la vía BDNF/TrkB se ha implicado en numerosos estudios como un modulador de varios tipos de dolor, incluido el dolor inflamatorio (J. Physiol. 2005, 569: 685-95), el dolor neuropático (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96: 7714-18) y el dolor quirúrgico (Molecular Pain, 2008, 4 (28), 1-11) Dado que se ha demostrado que la quinasa relacionada con TrkA sirve como mediador de las respuestas biológicas impulsadas por NGF, los inhibidores de TrkA y/u otras quinazas Trk pueden proporcionar un tratamiento eficaz para diversas afecciones del dolor.

La inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk con anticuerpos NGF o inhibidores no selectivos de molécula pequeña de Trk A, B y C ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias tales como el asma (Pharmacol. Therapeut., 2008, 117(1), 52-76), cistitis intersticial (J. Urology, 2005, 173(3), 1016-21), enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Gut, 2000, 46(5), 670-678) y enfermedades inflamatorias de la piel como la dermatitis atópica (Arc Dermatol Res., 2006, 298(1), 31-37), eczema y psoriasis (J. Investig Dermatol., 2004, 122(3), 812-819).

45 Los regímenes de tratamiento actuales para las cuadros de dolor utilizan varias clases de compuestos. Los opiáceos además de ser potencialmente adictivos tienen algunos efectos adversos, tales como vómitos, estreñimiento, depresión respiratoria relacionada con la dosis. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) también tienen inconvenientes tales como la ulceración gástrica, la dispepsia y la eficacia insuficiente en el tratamiento del dolor intenso. En consecuencia, existe una necesidad continua de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio del dolor, especialmente del dolor crónico. Se conocen varias clases de inhibidores de molécula pequeña de quinazas Trk que se dice que son útiles para tratar el dolor o el cáncer (Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19(3), 305-319).

La Publicación de Estados Unidos Núm. 20110195948 describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como inhibidores de quinasa relacionada con Trk.

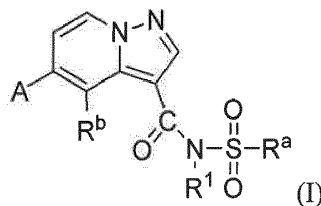
La Publicación JP Núm. 2003231687 describe una serie de compuestos cíclicos condensados con pirazolilo como inhibidores de Trk.

60 La Publicación PCT Núm. 200505427 describe compuestos que contienen un armazón bicíclico de 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol como inhibidores de TrkA.

La Publicación PCT Núm. 2004011461 describe una serie de derivados de isotiazol como inhibidores de Trk.

**Compendio**

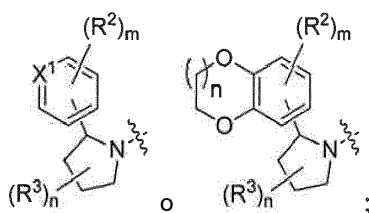
La presente solicitud se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina de fórmula (I),



5

sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde

10 A es



X<sub>1</sub> es CH o N;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos o un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre alquilo, -OR<sup>i</sup> o -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>;

20 cuando X<sup>1</sup> es CH, opcionalmente dos R<sup>2</sup> presentes en dos átomos de carbono adyacentes se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, -OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> o dos R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono que están anclados forman un grupo espirocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> anclado a pirrolidina; o dos R<sup>3</sup> cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes forman un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> fusionado a la pirrolidina; R<sup>a</sup> se selecciona entre

- 25 (i) un grupo seleccionado entre -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituidos en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, halógeno o -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>,
- (ii) un -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, halógeno o -R<sup>s</sup>,
- 30 (iii) un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -R<sup>f</sup>
- (iv) un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (v) un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, oxo (=O), hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o -R<sup>f</sup>,
- 35 (vi) -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,
- (vii) -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>b</sup> representa hidrógeno o halógeno;

40 R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona a partir de hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

45 Alternativamente R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos o grupos seleccionados entre -O-, -S-, -N-, -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>- adicionales, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre hidroxilo, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mesilo o COOR<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>e</sup> se selecciona entre seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo;

50 R<sup>i</sup> es hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional es halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

R<sup>r</sup> se selecciona independientemente entre un heterocicilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>s</sup> es un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional es halógeno;

m representa independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

n representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

La presente solicitud se refiere adicionalmente a métodos para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad quinasa relacionada con Trk anormal o desregulada administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que lo necesite (no reivindicado). Un aspecto de la presente solicitud proporciona métodos para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de la quinasa relacionada con TrkA anormal o desregulada administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que lo necesite (no reivindicado). Un aspecto de la presente solicitud proporciona afecciones, enfermedades y/o trastornos tratables o prevenibles mediante la inhibición de la actividad de la quinasa relacionada con Trk, tales como dolor, inflamación, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, fibrosis, enfermedades neurodegenerativas o una enfermedad, trastorno o lesión relacionada con la desmielinización o desmielinización administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), a un paciente que lo necesite.

La presente solicitud también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables, y el uso de tales composiciones en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la inhibición de TrkA en un paciente que lo necesiten, tales como dolor, inflamación, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, fibrosis, enfermedades neurodegenerativas, una enfermedad, trastorno o lesión relacionada con la desmielinización o desmielinización o ciertas enfermedades infecciosas tal como la infección por *Trypanosoma cruzi*.

#### Descripción detallada

Según se utiliza en la presente memoria, grupo 'halógeno o halo' se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Según se utiliza en la presente memoria, 'alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>' se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ilustrativo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-pentilo, iso-pentilo y similares. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a tres átomos de carbono, tal como metilo, etilo propilo o iso-propilo.

Según se utiliza en la presente memoria, 'hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>' se refiere a un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se reemplaza por un grupo hidroxilo. El grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se define como antes. Los ejemplos representativos de los grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen uno o más de, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Según se utiliza en la presente memoria, 'haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>', en cada caso, significa independientemente al menos un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se reemplaza por un grupo halógeno. El halógeno y el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se definen como antes. Los ejemplos representativos de los grupos haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen uno o más de, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo y similares.

Según se utiliza en la presente memoria 'cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>' se refiere a un grupo alquilo cíclico que puede ser un sistema anular mono, bicíclico, policíclico o fusionado/con puente que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Los cicloalquilos con puente típicos incluyen, pero no se limitan a, adamantilo, noradamantilo, biciclo[1,1,0]butanilo, norbornil(biciclo[2,2,1]heptenilo) y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, dos R<sup>3</sup> cuando se anclan a dos átomos de carbono adyacentes forman espirocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> anclado a pirrolidina se seleccionan entre ciclopropilo, ciclobutilo y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, 'alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>' se refiere a un grupo en donde el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con al menos un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> se definen como antes. Los grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> incluyen metil-ciclobutilo, etil-ciclobutilo y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, 'alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>' se refiere a un grupo -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se define como antes. Los grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ilustrativos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi y similares. Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> se refiere a un grupo alcoxi que tiene de uno a tres átomos de

carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

Según se utiliza en la presente memoria, 'haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>' se refiere a un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno de un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se reemplaza por un grupo halógeno. El halógeno y el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se definen como antes. Los ejemplos representativos de los grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen uno o más de, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, fluoropropoxi, difluoropropoxi, trifluoropropoxi y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, 'arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>' se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, 'aralquilo' se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con al menos un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, en donde los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> se definen como antes. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, etilfenilo y similares. Los grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> se refieren a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con al menos un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, en donde (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y el grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> se define como antes. Los grupos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> ilustrativos incluyen metilfenilo, etilfenilo y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, 'heterociclilo de 5 a 10 miembros' o 'anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros' se refiere a un sistema anular monocíclico o policíclico, que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado entre O, N, S, SO, SO<sub>2</sub>, o CO. Los grupos heterociclilo o de anillo heterocíclico ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-pirano, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1,1-dióxido, tetrahidro-2H-tiopirano, tiazolidino, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, 1-oxidotetrahidro-2H-tiopirano, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano, hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-ilo, azepano y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, 'heterociclilo de 5 a 7 miembros' o 'anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros' se refiere a un sistema anular monocíclico, que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado entre O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> o CO. Los grupos heterociclilo o de anillo heterocíclico ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, 1,4-dioxano, 1,4-dioxepano y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, 'grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros' se refiere a un sistema anular monocíclico o policíclico, insaturado, aromático o no aromático; que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado entre -O-, -N-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>, o -C(=O)-. Los grupos de anillos de heteroarilo, anillos aromáticos o no aromáticos ilustrativos, incluyen, pero no se limitan a, furano, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, tiazinilo, pirazinilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazotiazolilo, furano, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiazinilo, pirazinilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazotiazolilo, indolizidino, indolino, oxindolino, indolilo, oxindolilo, quinolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, quinoxalino, benzoxazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo, 2H-indazolilo, 1H-indazolilo, quinoxalin-2-ilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, (5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-ilo), 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo y similares.

Los Trk se componen de tres miembros de la familia TrkA, TrkB y TrkC que se unen y median en la transducción de señal derivada de las neurotrofinas. Se ha demostrado que los inhibidores de la vía Trk/neurotrфина son altamente eficaces en numerosos modelos de dolor preclínicos en animales. Los compuestos de la invención son moduladores de los receptores Trk, particularmente TrkA.

Según se utiliza en la presente memoria, el término TrkA se refiere a uno de los receptores proteína quinasa de unión de alta afinidad de Trk que son activados por neurotrofinas (NT), un grupo de factores de crecimiento solubles Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), Factor Neurotrífico Derivado de Cerebro (BDNF) y Neurotrфина 3-5 (NT 3-5).

'Opcionalmente sustituido' significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el átomo o grupo designado no esté sustituido. En el caso de que se desee una sustitución, dicha sustitución significa que cualquier número de hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, en la fórmula (I) cuando un sustituyente es oxo (es decir, = O), se reemplazan dos hidrógenos en el átomo y cuando la sustitución es fluoro, se reemplaza un hidrógeno en el átomo y similares. Cuando hay más de un sustituyente presente en un átomo o grupo, los sustituyentes elegidos son independientes entre sí (es decir, iguales o diferentes).

Según se utiliza en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares 'un', 'uno', 'una', 'el' y 'la' incluyen una referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

5 Según se utiliza en la presente memoria, el término 'sujeto' o 'paciente' significa mamíferos, tales como seres humanos y otros animales, incluyendo caballos, perros, gatos, ratas, ratones, ovejas, cerdos, monos, chimpancés u otros simios o primates. En realizaciones ilustrativas, el sujeto puede incluir sujetos para los que el tratamiento y/o la prevención de las afecciones descritas en la presente memoria serían beneficiosos (no reivindicados). Para facilitar la referencia, en esta solicitud se describirá en términos de administración a sujetos humanos. Sin embargo, se entenderá que tales descripciones no están limitadas a la administración a seres humanos, sino que también  
10 incluirán la administración a otros animales a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Una 'cantidad terapéuticamente eficaz' es la cantidad de compuesto de la presente solicitud que es eficaz para generar una respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad de enzima o proteína, o mejorar síntomas, aliviar condiciones, disminuir o retrasar la progresión de la enfermedad o  
15 prevenir una enfermedad.

En una realización, el término 'una cantidad terapéuticamente eficaz' se refiere a la cantidad del compuesto de la presente solicitud que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (i) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad mediada por TrkA, TrkB y/o TrkC, asociada con la actividad de TrkA, TrkB y/o TrkC o caracterizada por la actividad (normal o anormal) de TrkA, TrkB y/o TrkC; (ii) reducir o inhibir la actividad de TrkA, TrkB y/o TrkC; o (iii) reducir o inhibir la expresión de TrkA, TrkB y/o TrkC.  
20

En otra realización, el término 'una cantidad terapéuticamente eficaz' se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de TrkA, TrkB y/o TrkC; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de TrkA, TrkB y/o TrkC.  
25

Los compuestos descritos en la presente memoria se administran típicamente mezclados con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables en forma de una composición farmacéutica. Una 'composición' puede contener un compuesto o una mezcla de compuestos. Una 'composición farmacéutica' es cualquier composición útil para producir al menos una respuesta fisiológica en un sujeto al que se administra dicha composición farmacéutica.  
30

El término 'sustancialmente puro' significa que el material aislado es puro en al menos 80%, preferiblemente puro en 90%, más preferiblemente puro en 95%, e incluso más preferiblemente puro en 99% como se mide mediante mecanismos analíticos adecuados conocidos en la técnica.  
35

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica.

40 Uno o más compuestos de fórmula (I) se pueden suministrar en forma de una composición terapéutica que está dentro del alcance de la presente solicitud.

El término 'sales farmacéuticamente aceptables' se refiere a cualquier sal de ácido o base, solvatos farmacéuticamente aceptables, o cualquier complejo del compuesto que, cuando se administra a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en la presente memoria. Debe apreciarse, sin embargo, que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la solicitud. La preparación de sales se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos.  
45

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) contempladas se refieren a sales preparadas a partir de ácidos o bases que incluyen ácidos inorgánicos u orgánicos y bases inorgánicas u orgánicas mediante métodos químicos convencionales utilizando un compuesto de fórmula (I). Generalmente, tales sales se pueden preparar, por ejemplo, preparando una base libre de los compuestos y haciéndolos reaccionar con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado y *viceversa* en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Los compuestos de las presentes solicitudes pueden formar mono-, di- o tri-sales.  
50

55 Cuando el compuesto de fórmula (I) es alcalino, las sales se pueden preparar a partir de ácidos, que incluyen ácidos inorgánicos u orgánicos (sales de adición de ácido). Los ejemplos de tales ácidos incluyen, pero no se limitan a ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), nítrico, hidrocioruro, hidrobromuro, isoetíónico, hidroyoduro, fosfórico, sulfúrico, succínico, tartárico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, múxico, pantoténico, p-toluenosulfónico, canforsulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico,  $\beta$ -beta-hidroxitubírico, galactártico y galacturónico, y similares.  
60

Las sales formadas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, litio, calcio, cobre, magnesio, mangánicas, manganosas, de cinc, aluminio, amonio, férricas, ferrosas y similares.

Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico alcalinas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperida, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Las 'sales farmacéuticamente aceptables' en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en forma de hidratos.

El término 'estereoisómeros' es un término general utilizado para todos los isómeros de una molécula individual que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Cuando los compuestos de acuerdo con la presente solicitud poseen uno o más centros asimétricos los compuestos con centros asimétricos dan lugar a enantiómeros, diastereómeros o ambos como compuestos puros o parcialmente purificados. Debe entenderse que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropsiómeros, así como mezclas de los mismos, se incluyen en el alcance de la presente solicitud. La preparación de tales formas estereoisoméricas del compuesto de fórmula (I) se puede lograr mediante la modificación apropiada de la metodología conocida en la técnica. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por medio de los métodos adecuados. Si se requiere, se pueden separar las mezclas racémicas del compuesto de fórmula (I) para aislar enantiómeros o diastereómeros individuales. Tal separación se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuesto de fórmula (I) a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tal como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales utilizando un ácido o base enantioméricamente puros. Los derivados diastereoméricos pueden convertirse a continuación en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica. Alternativamente, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto se puede obtener por síntesis estereoselectiva utilizando sustancias de partida ópticamente puros o reactivos conocidos.

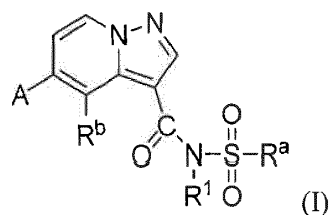
Para cualquier compuesto concreto descrito en la presente memoria, en donde no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral concreto, todos los estereoisómeros se contemplan e incluyen como compuestos de la solicitud. Cuando la estereoquímica se especifica mediante un enlace de cuña sólida o de cuña discontinua o una línea discontinua que representa una configuración particular, ese estereoisómero se especifica y define de ese modo. Siguiendo la práctica convencional de descripción de la literatura química y como se usa en la presente memoria, un enlace en cuña completa significa por encima del plano del anillo, y un enlace en cuña discontinua o línea discontinua significa debajo del plano del anillo.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) pueden ser hidratos o comprender otros disolventes de cristalización tales como alcoholes. Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) se pueden preparar por medio de métodos convencionales tales como disolución de los compuestos de fórmula (I) en disolventes tales como agua, metanol, etanol, etc., preferiblemente agua y recristalización utilizando diferentes técnicas de cristalización.

En las fórmulas representadas en la presente memoria, un enlace a un sustituyente y/o un enlace que conecta un fragmento molecular al resto de un compuesto se puede mostrar como una intersección de uno o más enlaces en una estructura anular. Esto indica que el enlace puede estar anclado a cualquiera de los átomos que constituyen la estructura anular, siempre que pueda estar presente en ese átomo un átomo de hidrógeno. Cuando no se identifica ningún sustituyente concreto para una o varias posiciones concretas en una estructura, están presentes en esa posición uno o varios hidrógenos.

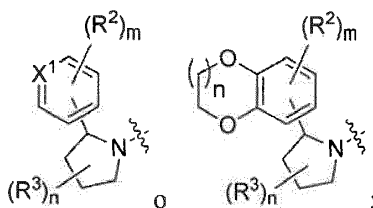
Ahora se hará referencia en detalle a las realizaciones de la invención, uno o más ejemplos de los cuales se exponen a continuación. Cada ejemplo se proporciona a modo de explicación de la invención, y no a modo de limitación de la invención.

De este modo, de acuerdo con esta solicitud, se proporciona una serie de derivados de pirazolo[1,5-a]piridina sustituidos que tienen la fórmula general (I),



sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos , en donde

5



$X_1$  es CH o N;

$R^1$  representa hidrógeno o -alquilo  $C_1-C_6$ ;

10  $R^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, -alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos o un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre alquilo, -OR<sup>i</sup> o -C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>;

cuando  $X_1$  es CH, opcionalmente dos  $R^2$  presentes en dos átomos de carbono adyacentes se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

15  $R^3$  se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, -OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> o dos  $R^3$  junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un grupo espirocicloalquilo  $C_3-C_7$  anclado a pirrolidina; o dos  $R^3$  cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes forman un anillo de cicloalquilo  $C_3-C_7$  fusionado a la pirrolidina;  $R^a$  se selecciona entre

20 (i) un grupo seleccionado entre -alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$  o -alquil( $C_1-C_6$ )alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituidos en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, halógeno o -arilo  $C_6-C_{12}$ ,

(ii) un -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, -alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxilo, halógeno o -R<sup>s</sup>,

25 (iii) un -arilo  $C_6-C_{12}$  opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$  o -R<sup>f</sup>

(iv) un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo  $C_1-C_6$ ,

30 (v) un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, oxo (=O), hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$ , -alcoxi  $C_1-C_6$ , -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o -R<sup>f</sup>,

(vi)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

(vii)-alquil( $C_1-C_6$ )-arilo  $C_6-C_{12}$ ;

$R^b$  representa hidrógeno o halógeno;

35  $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, -alquilo  $C_1-C_6$ , -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , -hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , -alcoxialquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  o -alquil( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ;

$R^5$  se selecciona a partir de hidrógeno o -alquilo  $C_1-C_6$  o -alquil( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ;

Alternativamente  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos o grupos seleccionados entre -O-, -S-, -N-, -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>- adicionales, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre hidroxilo, -alquilo  $C_1-C_6$ , -C(=O)-alquilo  $C_1-C_6$ , mesilo o COOR<sup>e</sup>;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno o -alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^e$  se selecciona entre hidrógeno o alquilo;

45  $R^f$  es hidrógeno, -alquilo  $C_1-C_6$ , -haloalquilo  $C_1-C_6$ , -alquil( $C_1-C_6$ )alcoxi  $C_1-C_6$ , -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , -alquil( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional es halógeno o -alquilo  $C_1-C_6$  sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

$R^f$  se selecciona independientemente entre un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$  o -alcoxi  $C_1-C_6$ ;

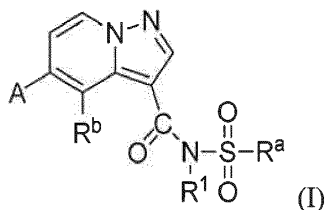
50  $R^s$  es un -alquil( $C_1-C_6$ )-arilo  $C_6-C_{10}$  opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional es halógeno;

m representa independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

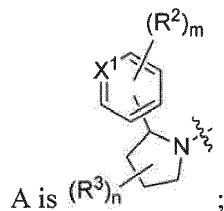


n representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



5 sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde



X<sub>1</sub> es CH o N;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos o un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre alquilo, -OR<sup>1</sup> o -C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>;

cuando X<sub>1</sub> es CH, opcionalmente dos R<sup>2</sup> presentes en dos átomos de carbono adyacentes se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, -OR<sup>1</sup>, -C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> o dos R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un grupo espirocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> anclado a pirrolidina; o dos R<sup>3</sup> cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes forman un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> fusionado a la pirrolidina;

R<sup>a</sup> se selecciona entre

(i) un grupo seleccionado entre -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituidos en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, halógeno o -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>,

(ii) un -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, halógeno o -R<sup>s</sup>,

(iii) un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -R<sup>f</sup>

(iv) un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

(v) un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, oxo (=O), hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o -R<sup>f</sup>,

(vi) -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

(vii) -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>b</sup> representa hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona a partir de hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

Alternativamente R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos o grupos seleccionados entre -O-, -S-, -N-, -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>- adicionales, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre hidroxilo, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mesilo o COOR<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>e</sup> se selecciona entre hidrógeno o alquilo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional es halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10

miembros, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

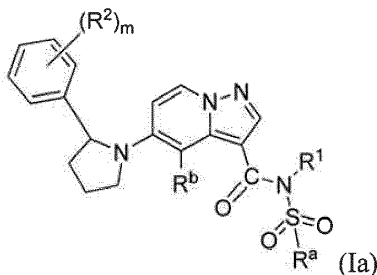
R<sup>s</sup> es un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional es halógeno;

m representa independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

n representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

5

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ia),

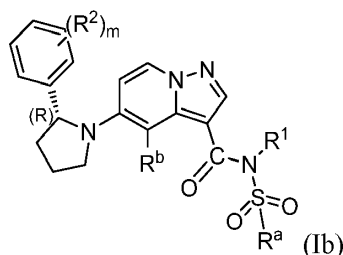


10

sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ib),

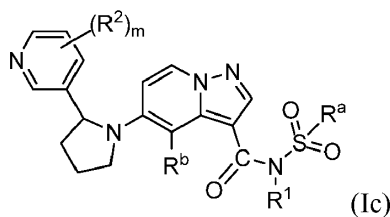
15



sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

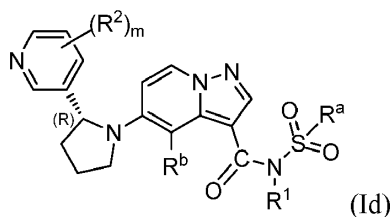
20

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ic),



25 sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

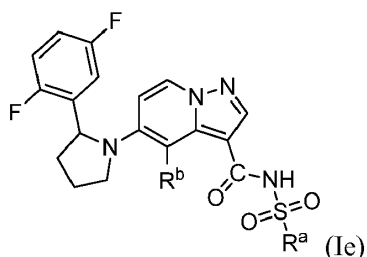
En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Id),



30

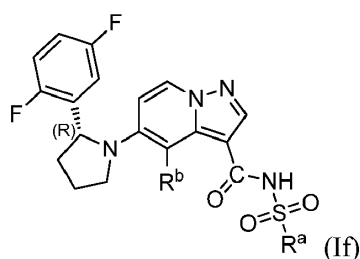
sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ie),



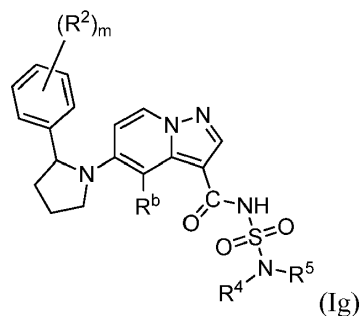
- 5 sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (If),



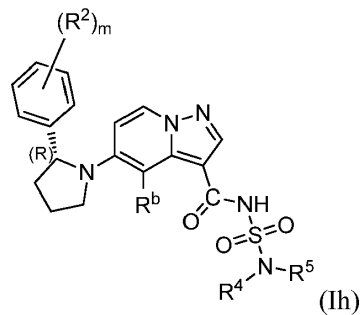
- 10 sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

- 15 En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ig),



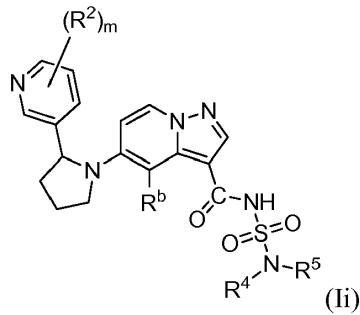
- 20 donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ih),



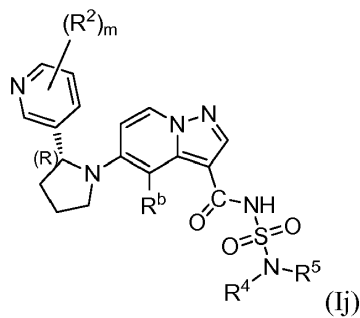
- 25 donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ii),



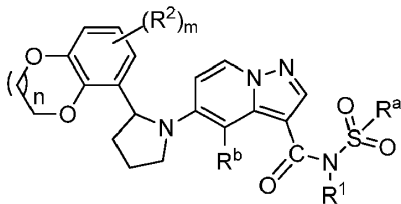
5 sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ij),



10 sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

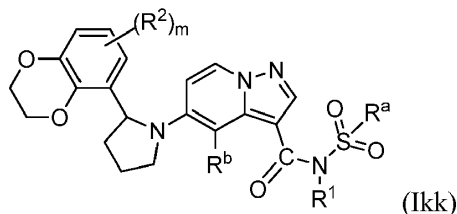
En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ik),



15 (Ik)

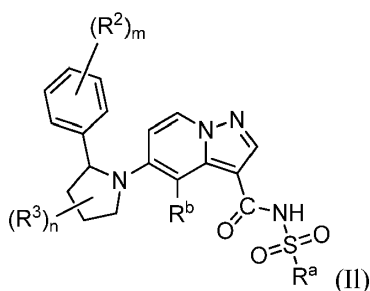
sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

20 En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Ikk),



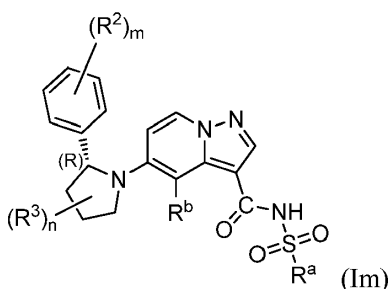
25 sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (II),



5 sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde  $R^3$  es flúor, n es 1 o 2, y los valores de todas las otras variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como compuestos de fórmula (Im),



10 sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde  $R^3$  es flúor, n es 1 o 2, y los valores de todas las otras variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

15 En una realización de fórmula (Ia),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es -alquilo  $C_1-C_6$  o un grupo -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona independientemente entre ciano, -alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxilo, halógeno o  $-R^s$ .

En una realización de fórmula (Ia),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es un -arilo  $C_6-C_{12}$  opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$  o  $-R^f$ .

20 En una realización de fórmula (Ia),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo  $C_1-C_6$ .

25 En una realización de fórmula (Ia),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es  $-NR^4R^5$ .

En una realización de fórmula (Ia),  $R^a$  es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, oxo (=O), hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$ , -alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-NR^cR^d$  o  $-R^t$ .

30 En otra realización, el compuesto de fórmula (Ia) de las realizaciones anteriores se define como compuesto de fórmula (Ib).

35 En ciertas realizaciones de la fórmula (Ib), como se definió anteriormente,  $R^2$ , en cada caso, representa independientemente halógeno, ciano o haloalquilo; m es 1 o 2.

En ciertas realizaciones de la fórmula (Ib), como se definió anteriormente,  $R^1$  es hidrógeno

En cierta realización de la fórmula (Ib),  $R^4$  y  $R^5$ , representan independientemente metilo, etilo o propilo.

40 En cierta realización de la fórmula (Ib),  $R^a$ , representa independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo.

45 En una realización de fórmula (Ic),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es -alquilo  $C_1-C_6$  o -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona independientemente entre ciano, -alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxilo, halógeno o  $-R^s$ .

En una realización de fórmula (Ic),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es -arilo  $C_6-C_{12}$  opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$  o  $-R^f$ .

5 En una realización de fórmula (Ic),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo  $C_1-C_6$ .

En una realización de fórmula (Ic),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es  $-NR^4R^5$ .

10 En una realización de fórmula (Ic),  $R^a$  es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, oxo (=O), hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$ , -alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-NR^cR^d$  o  $-R^l$ .

15 En otra realización, el compuesto de fórmula (Ic) de las realizaciones anteriores se define como compuesto de fórmula (Id).

En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), como se define anteriormente,  $R^2$ , en cada caso, representa independientemente halógeno, ciano o haloalquilo; m es 1 o 2.

20 En ciertas realizaciones de la fórmula (Id), como se define anteriormente,  $R^1$  es hidrógeno

En cierta realización de la fórmula (Id),  $R^4$  y  $R^5$ , representa independientemente metilo, etilo o propilo.

25 En cierta realización de la fórmula (Id),  $R^a$ , representa independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo.

En una realización de fórmula (Ic),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es -alquilo  $C_1-C_6$  o -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona independientemente entre ciano, -alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxilo, halógeno o  $-R^s$ .

30 En una realización de fórmula (Ic),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es -arilo  $C_6-C_{12}$  opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$  o  $-R^f$ .

35 En una realización de fórmula (Ie),  $R^1$  es hidrógeno,  $R^a$  es un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo  $C_1-C_6$ .

En una realización de fórmula (Ie),  $R^1$  es hidrógeno y  $R^a$  es  $-NR^4R^5$ .

40 En una realización de fórmula (Ie),  $R^a$  es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, oxo (=O), hidroxilo, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$ , -alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-NR^cR^d$  o  $-R^l$ .

En otra realización, el compuesto de fórmula (Ie) de las realizaciones anteriores se define como compuesto de fórmula (If).

45 En ciertas realizaciones de la fórmula (If), como se define anteriormente,  $R^2$ , en cada caso, representa independientemente halógeno, ciano o haloalquilo; m es 1 o 2.

En ciertas realizaciones de la fórmula (If), como se define anteriormente,  $R^1$  es hidrógeno

50 En cierta realización de fórmula (If),  $R^4$  y  $R^5$ , representa independientemente metilo, etilo o propilo.

En cierta realización de fórmula (If),  $R^a$ , representa independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo.

55 En otra realización, el compuesto de fórmula (Ig) de la realización anterior se define como compuesto de fórmula (Ih).

60 En ciertas realizaciones de la fórmula (Ih), como se definió anteriormente,  $R^2$ , en cada caso, representa independientemente halógeno, ciano o haloalquilo y m es 1 o 2.

En ciertas realizaciones de la fórmula (Ih), como se definió anteriormente,  $R^1$  es hidrógeno

En cierta realización de fórmula (Ih),  $R^4$  y  $R^5$ , representan independientemente metilo, etilo o propilo.

En otra realización, el compuesto de fórmula (li) de las realizaciones anteriores se define como compuesto de fórmula (lj).

5 En ciertas realizaciones de la fórmula (lj), como se define anteriormente,  $R^2$ , en cada caso, representa independientemente halógeno, ciano o haloalquilo y m es 1 o 2.

En ciertas realizaciones de la fórmula (lj), como se define anteriormente,  $R^1$  es hidrógeno

10 En cierta realización de fórmula (lj),  $R^4$  y  $R^5$ , representa independientemente metilo, etilo o propilo.

En ciertas realizaciones de fórmula (l), (la), (lb), (lc), (ld), (le), (lf), (lg), (lh), (li), (lj) y (lk),  $R^b$  es hidrógeno

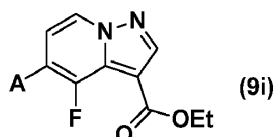
En ciertas realizaciones de fórmula (l), (la), (lb), (lc), (ld), (le), (lf), (lg), (lh), (li), (lj) y (lk),  $R^b$  es flúor

15 En ciertas realizaciones de fórmula (l), (la), (lb), (lc), (ld), (le), (lf), (lg), (lh), (li), (lj) y (lk), en donde  $R^2$ , en cada caso, independientemente representa flúor.

20 En ciertas realizaciones de fórmula (l), (la), (lb), (lc), (ld), (le), (lf), (lg), (lh), (li), (lj) y (lk), en donde  $R^3$ , en cada caso, independientemente representa flúor.

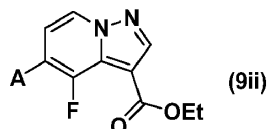
Los compuestos de fórmula (l) también pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos .

25 En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula (9i),

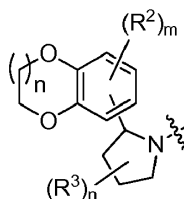


30 o sus estereoisómeros, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (l).

En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula (9ii),

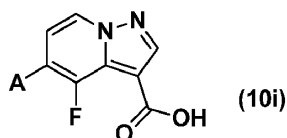


35 o sus estereoisómeros, en donde A representa



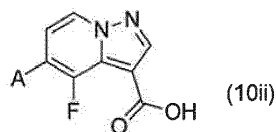
40 y los valores de todas las otras variables se describen como para el compuesto de fórmula (l).

En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula (10i),

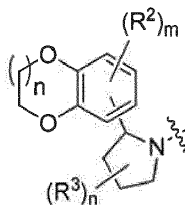


45 o sus estereoisómeros, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (l).

En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula (10ii),

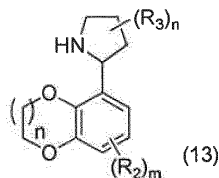


5 o sus estereoisómeros, en donde A representa



10 y los valores de todas las otras variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos de fórmula (13),



15 o sus estereoisómeros, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (I).

La presente solicitud se refiere a los compuestos de fórmula (I), que son inhibidores de la actividad de TrkA, TrkB y/o TrkC quinasa, para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones o trastornos asociados con la actividad TrkA, TrkB y/o TrkC quinasa.

Una realización de la presente solicitud proporciona afecciones, enfermedades y/o trastornos tratables o prevenibles mediante la inhibición de la actividad de la quinasa relacionada con Trk, tales como dolor, inflamación, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, fibrosis, enfermedades neurodegenerativa; una enfermedad, trastorno o lesión relacionada con la desmielinización o desmielinización o enfermedades infecciosas tales como infección por Trypanosoma cruzi administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), a un paciente que lo necesite.

30 En otra realización, el dolor incluye dolor crónico y agudo, pero no se limita a, dolor relacionado con cáncer, cirugía, fractura ósea, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, citosis intersticiales, pancreatitis crónica, dolor visceral, dolor inflamatorio, migraña, dolor lumbar crónico, síndrome de dolor de vejiga y dolor neuropático.

35 La presente solicitud se refiere adicionalmente al uso del compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad anormal o desregulada de la quinasa relacionada con Trk.

40 Un aspecto de la presente solicitud proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad anormal o desregulada de la quinasa relacionada con TrkA, en un paciente que lo necesite.

En otra realización, se proporciona un uso del compuesto para la fórmula (I) para tratar o prevenir el dolor o el cuadro de dolor en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), a dicho paciente.

45 En otra realización de la presente solicitud, el dolor incluye dolor crónico y agudo, pero no se limita a, dolor relacionado con cáncer, cirugía, fractura ósea, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.



En otra realización más, los compuestos de la presente solicitud pueden ser útiles para los cuadros de dolor que incluyen dolor neuropático (tales como neuralgia posherpética, lesión nerviosa, las 'diniás', por ejemplo, vulvodinia, dolor de miembro fantasma, avulsiones de raíz, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa); síndromes de dolor central (potencialmente causado por prácticamente cualquier lesión a cualquier nivel del sistema nervioso); síndromes de dolor posquirúrgico (p. ej., síndrome posmastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor de muñón); dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor de movimiento repetitivo, dolor de negación, dolor de cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia); dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, así como dolor asociado con angina y dolor inflamatorio de diversos orígenes (p.ej., osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota), dolor de cabeza, migraña y aglomeración dolor de cabeza, dolor de cabeza, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria u otro dolor causado por la sensibilización central.

Otra realización de la solicitud proporciona tales composiciones para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la inhibición de TrkA, tales como dolor, cáncer, restenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, enfermedades neurodegenerativas, una enfermedad, trastorno o lesión relacionada a la desmielinización o desmielinización o ciertas enfermedades infecciosas como la infección por *Trypanosoma cruzi*.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas.

En una realización, la enfermedades neurodegenerativas es la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método para tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas.

En una realización, la enfermedades neurodegenerativas, como se describió anteriormente, es la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, ciertos compuestos de fórmula (I) poseen estabilidad en Microsoma de hígado de rata (RLM) (semivida en minutos) > 30, específicamente > 60, más específicamente > 80, aún más específicamente > 90.

En otra realización, ciertos compuestos de fórmula (I) poseen estabilidad en Microsoma de hígado humano (HLM) (semivida en minutos) > 30, específicamente > 60, más específicamente > 80, aún más específicamente > 90.

En una realización de la presente solicitud, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, los compuestos específicos de fórmula (I) sin ninguna limitación se enumeran a continuación (Lista-1):

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(etilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(ciclopropilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-3-hidroxi pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(propilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(ciclohexilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(ciclopentilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isobutilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-4-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,

- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2,4-dimetiltiazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-2-oxoindolin-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 5 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2-metil-tetrahidrofuran-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 10 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-  
 3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 (R)-N-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 15 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-morfolinofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-((5-clorotiofen-2-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 (R)-N-((2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 20 (R)-N-(ciclobutilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-etilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 25 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(neopentilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(bencilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-(4-fluorobencil)ciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 30 carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 35 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 40 carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida (Isómero I),  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida (Isómero II),  
 45 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida  
 (Isómero -I),  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida  
 (Isómero -II),  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(4,4'-difluoro-[1,1'-bifenil] -2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 50 (S)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 55 carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 60 carboxamida ,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
N-(terc-butilsulfonyl)-5-((2R)-2-(3-fluoro-5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
5 (R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-N-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
10 carboxamida,  
5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-  
3-carboxamida,  
5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-N-(isopropilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
15 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida ,  
20 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
25 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida ,  
5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(morfolinosulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
30 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
35 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-1-ilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
40 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
45 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I),  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero II),  
N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida (Diastereómero I),  
50 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida (Diastereómero II),  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida (Diastereómero I),  
55 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida (Diastereómero II),  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida,  
60 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida,  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-

a]piridin-3-carboxamida,  
 4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
 5 a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero 1),  
 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
 a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero 2);  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 10 (R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidina-1-  
 il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-(2R)-2-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-  
 15 a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-  
 3-carboxamida,  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-  
 20 3-carboxamida  
 (Diastereómero II), N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida  
 (mezcla racémica);  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 25 carboxamida,  
 4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
 a]piridin-3-carboxamida,  
 30 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-  
 3-carboxamida,  
 35 (R)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
 a]piridin-3-carboxamida,  
 (terc-butilsulfonil)(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro  
 de sodio,  
 40 (R)-(terc-butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (R)-(terc-butilsulfonil)(5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carbonil)amiduro de sodio,  
 (terc-butilsulfonil)(5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro  
 de sodio,  
 45 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amiduro de sodio,  
 (terc-butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de  
 sodio,  
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)((1-metilciclopropil)sulfonil)amiduro de  
 sodio,  
 50 (terc-butilsulfonil)(5-((2R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de  
 sodio,  
 (5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(N,N-  
 dimetilsulfamoil)amiduro de sodio,  
 (terc-butilsulfonil)(4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carbonil)amiduro de sodio,  
 55 (R)-(N,N-dimetilsulfamoil)(4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de  
 sodio,  
 (N-etil-N-metilsulfamoil)(5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-  
 3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(o-tolilsulfonil)amiduro de sodio,  
 60 (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carbonil)(isopropilsulfonil)amiduro de sodio,  
 (5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)((1-  
 metilciclopropil)sulfonil)amiduro de sodio, o  
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(piperidin-1-ilsulfonil)amiduro de sodio;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

5 En una realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como

10 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-morfolinofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 15 (R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(piperidin-1-ilsulfonil)amiduro de sodio,  
 o  
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(o-tolilsulfonil)amiduro de sodio;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como

25 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(etilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 30 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(propilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isobutilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(neopentilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(bencilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 35 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 40 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(4,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 45 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 50 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida ,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 55 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(3-fluoro-5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 60 (R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (mezcla racémica);  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
 a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

5 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(terc-butilsulfonil)(5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,

10 (terc-butilsulfonil)(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,

(R)-(terc-butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio, o

(R)-(terc-butilsulfonil)(5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como

20 (R)-N-(ciclopropilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-N-(ciclohexilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-N-(ciclopentilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-N-(ciclobutilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

25 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-etilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-(4-fluorobencil)ciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida, o

30 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)((1-metilciclopropil)sulfonil)amiduro de sodio;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

35 En una realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

40 carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

45 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2,4-dimetiltiazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-2-oxoindolin-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

50 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-

3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(R)-N-((5-clorotiofen-2-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-N-((2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

60 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,

(R)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida, o

5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-

3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

5

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-4-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2-metiltetrahydrofuran-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(morfolinosulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 15 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-1-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida, o  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

20

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 30 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 35 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 40 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 45 N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carbonil)(isopropilsulfonil)amiduro de sodio,  
 50 (5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)((1-  
 metilciclopropil)sulfonil)amiduro de sodio,  
 (terc-butilsulfonil)(5-((2R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de  
 sodio,  
 55 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(N,N-  
 dimetilsulfamoil)amiduro de sodio,  
 (terc-butilsulfonil)(4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carbonil)amiduro de sodio, o  
 (terc-butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de  
 sodio;

60

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como

- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5 (R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 10 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 15 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 20 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 25 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I),  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 30 (R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidina-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((2R)-2-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 35 (R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 40 (R)-(N,N-dimetilsulfamoil)(4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (N-etil-N-metilsulfamoil)(5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio, o  
 45 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amiduro de sodio;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

- 50 En una realización, los compuestos de fórmula (I) se representan como

- N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I),  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero II),  
 55 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I),  
 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero II),  
 60 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I),  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero II), o  
 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-



a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero 2);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

5 En otra realización, el dolor incluye dolor crónico y agudo, pero no se limita a, dolor relacionado con cáncer, cirugía, fractura ósea, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

10 La presente solicitud se refiere adicionalmente al uso del compuesto de fórmula (I) para tratar a un paciente de enfermedades o trastornos en donde está implicado el receptor de NGF, en particular TrkA, tales como dolor, cáncer, restenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, o una enfermedad, trastorno o lesión relacionados con la desmielinización o desmielinización, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), tal como se enunció en la Lista 1, a dicho paciente.

15 En otra realización, se proporciona un uso del compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir el dolor o el cuadro de dolor en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), como se enunció en la Lista-1, a dicho paciente.

20 En otra realización, el dolor incluye dolor crónico y agudo, pero no se limita a, dolor relacionado con cáncer, cirugía, fractura ósea, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

25 Otra realización de la solicitud proporciona el uso de tales composiciones en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la inhibición del receptor TrkA de NGF, tales como dolor, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis o una enfermedad, trastorno o lesión relacionados con la desmielinización o desmielinización.

Una realización de la presente solicitud proporciona intermedios como

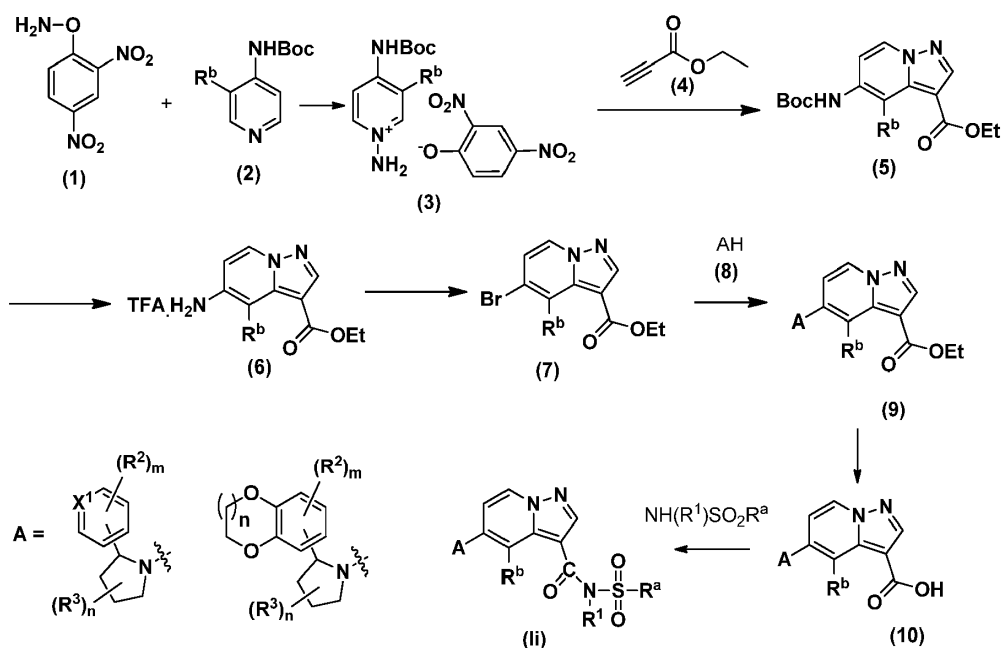
30 2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidina,  
5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Isómero 1),  
35 ácido 5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Isómero I)  
5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Isómero II)  
40 ácido 5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Isómero II)

Una realización de la presente invención proporciona la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos de los siguientes ejemplos, utilizando las sustancias apropiadas. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se indique lo contrario.

45 Los siguientes acrónimos, abreviaturas, términos y definiciones se han utilizado en todo el esquema de reacción y la sección experimental.

50 ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), CDCl<sub>3</sub> (Cloroformo deuterado), CD<sub>3</sub>OD (Metanol deuterado), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Carbonato de cesio) DCM (Diclorometano), DIPEA [(N,N-Diisopropiletilamina) (Base de Hünig)], DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (Dimetilsulfóxido), DMAP (Dimetilaminopiridina), EtOH (Etanol), EtOAc (Acetato de etilo), Et<sub>3</sub>N (Trietilamina), Hidrocloruro de (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida EDCl, HOBT (1-hidroxibenzotriazol), HCl (ácido clorhídrico), HATU [hexafluorofosfato O-(-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio], MeOH (metanol), LiHMDS (bis(trimetilsilil)amiduro de litio), LiOH (Hidróxido de litio), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Carbonato de potasio), KOBu<sub>t</sub> (*tert*-Butóxido de potasio), Pd (paladio), Pd(OAc)<sub>2</sub> (Acetato de paladio (II)), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), POCl<sub>3</sub> (Oxicloruro de fósforo), NaHCO<sub>3</sub> (Bicarbonato de Sodio), NaOH (Hidróxido de sodio), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Sulfato de Sodio), NaBH<sub>4</sub> (Borohidruro de sodio), NH<sub>4</sub>Cl (cloruro de amonio), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), H<sub>2</sub>O (agua).

60 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmulas (li)-(lix) que representan respectivamente un subgrupo de un compuesto de fórmula (I), en donde todos los símbolos/variables se han definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. El procedimiento está representado por el Esquema-1:



Esquema 1

5 El compuesto de fórmula (3) obtenido a partir del compuesto (1) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2003, 68, 7119-7122) y (2) se hizo reaccionar con el compuesto (4) para obtener la fórmula (5) donde  $R^b$  se define como antes.

10 Un compuesto de fórmula (6) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (5) con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente.

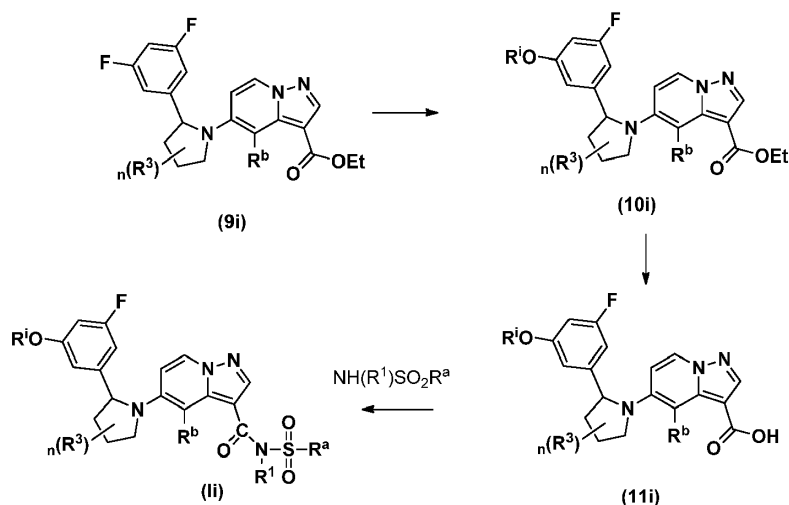
Un compuesto de fórmula (7) se obtuvo a partir del compuesto de fórmula (6) mediante el protocolo de reacción de Sandmeyer convencional.

15 Un compuesto de fórmula (9) se obtuvo a partir del compuesto de fórmula (7) por reacción con el compuesto de fórmula (8) en presencia de  $Pd_2dba_3$ , BINAP,  $Et_3N$  y  $Cs_2CO_3$ , en un disolvente tal como 1,4-dioxano y similares a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 16 h, en donde A se define como antes

20 Un compuesto de fórmula (9) a fórmula (10) se puede convertir utilizando reactivos tales como solución de LiOH 3M, solución de NaOH 5N y similares en presencia de un disolvente adecuado tal como THF, THF-MeOH y similares.

25 Un compuesto de fórmula (10) se puede convertir a fórmula (li) utilizando reactivos adecuados tales como HATT, DIPEA o HATU, HOBt, DIPEA o EDCI, HOBt, DIPEA o EDCI, DMAP o EDCI, HOBt, NaH y similares en presencia de un disolvente adecuado tal como DMF, DCM y similares a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 15 a aproximadamente 18 h.

30 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmulas (10i), (11i) y (1i), en donde todos los símbolos/variables se han definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. El procedimiento está representado por el Esquema-2:

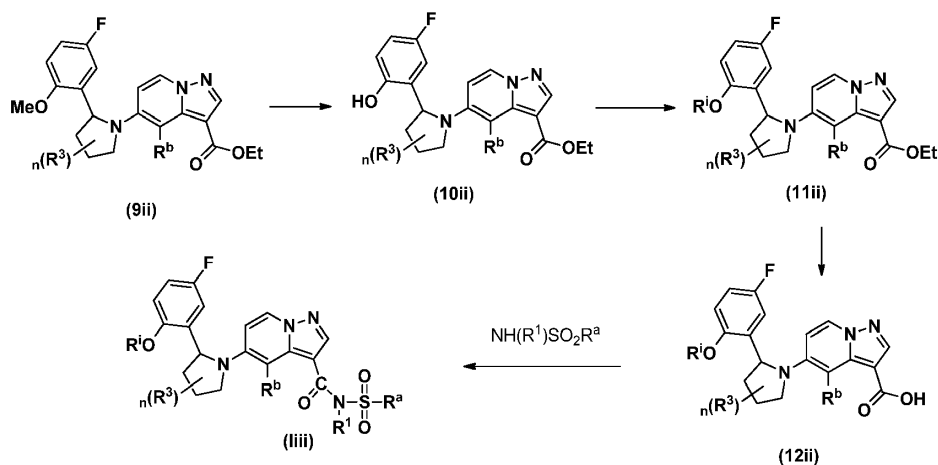


**Esquema 2**

5 Un compuesto de fórmula (10i) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (9i) por reacción con compuestos que contienen hidroxilo como R<sup>1</sup>OH donde R<sup>1</sup> se define como antes en condiciones adecuadas.

Un compuesto de fórmula (10i) se puede convertir en el compuesto de fórmula (11i) y posteriormente en el compuesto de fórmula (12i) utilizando las condiciones que se mencionan en el Esquema-1.

10 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmulas (10ii), (11ii), (12i) y (13ii), en donde todos los símbolos/variables se han definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. El procedimiento está representado por el Esquema-3:



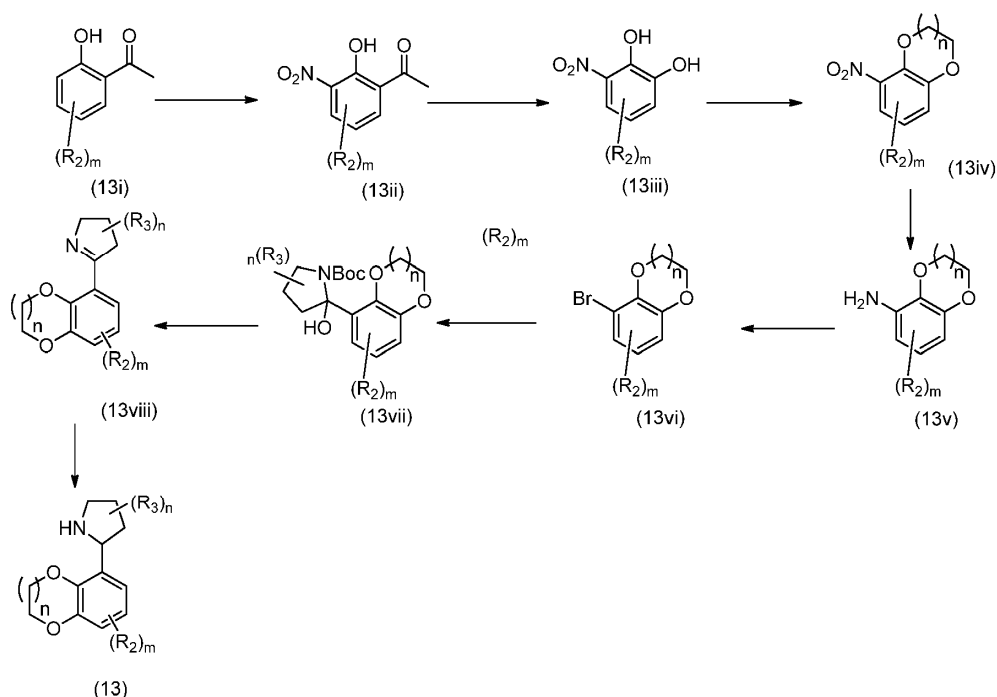
**Esquema 3**

15 Un compuesto de fórmula (10ii) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (9ii) reaccionando con BBr<sub>3</sub> en un disolvente adecuado como diclorometano.

20 Un compuesto de fórmula (10ii) se puede convertir en el compuesto de fórmula (11ii) utilizando condiciones de reacción adecuadas conocidas en la técnica.

Un compuesto de fórmula (11ii) se puede convertir en el compuesto de fórmula (12ii) y posteriormente en el compuesto de fórmula (13ii) utilizando las condiciones que se mencionan en el Esquema-1.

25 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (13), en donde todos los símbolos/variables se han definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. El procedimiento está representado por el Esquema-4:



Esquema 4

5 Un compuesto de fórmula (13ii) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (13i) por nitración en presencia de ácido nítrico humeante/ácido acético o un reactivo nitrante similar.

10 La nitración de los compuestos (13ii) sobre la oxidación de Dakin dio como resultado el compuesto de fórmula (13iii), que puede ciclarse al compuesto (13iv) haciendo reaccionar un dihaloalquilo en presencia de una base y un disolvente adecuados.

El compuesto de fórmula (13v) se puede obtener por reducción de (13iv) en presencia de un agente reductor adecuado, que a continuación se puede convertir en un compuesto de fórmula (13vi) mediante reacción de Sandmeyer con un haluro de cobre adecuado.

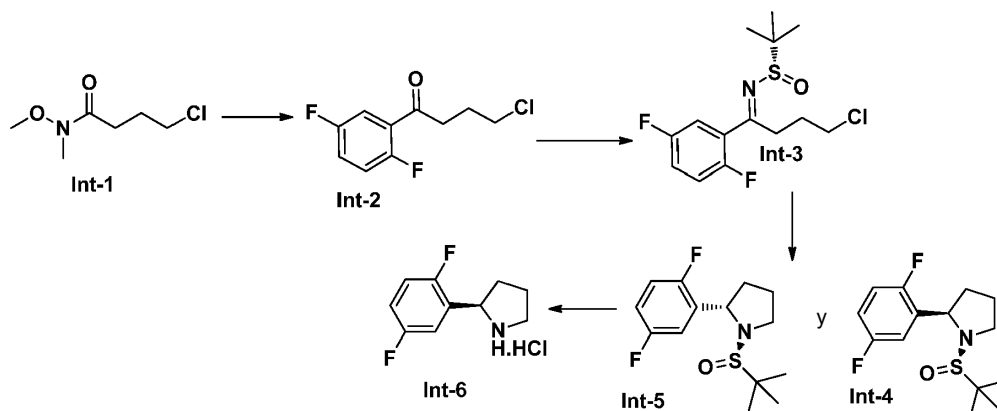
15 El compuesto de fórmula (13vi) se puede convertir en un compuesto de fórmula (13vii) mediante reacción mediada por metal de magnesio con derivados de pirrolidin-2-ona protegidos con Boc.

20 Un Compuesto de fórmula (13vii) en la desprotección con TFA seguido de  $\text{NaBH}_4$  o una reducción mediada por un agente reductor adecuado proporcionó el compuesto de fórmula (13).

25 Según se utiliza en los ejemplos y las preparaciones que siguen, los términos utilizados allí tendrán los significados indicados: "g" o "gm" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "moles" se refiere a moles, "mmoles" se refiere a milimoles, "L" se refiere a litros, "ml" o "ml" se refiere a mililitros, "µL" se refiere a microlitros, "pf" o "p.f." se refiere al punto de fusión, "mm de Hg" se refiere a la presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "conc." se refiere a concentrado, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "µM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución "anhyd" se refiere a anhidro; "ac" se refiere a acuoso; "min" se refiere a minuto; "minutos" se refiere a minutos; "h" o "hr" se refiere a hora; "d" se refiere a día; "atm" se refiere a la atmósfera; "sat." se refiere a saturado; "s" se refiere a singlete, "d" se refiere a doblete; "t" se refiere a triplete; "q" se refiere al cuarteto; "m" se refiere a multiplete; "dd" se refiere a "doblete de dobletes"; "br" se refiere a ancho; "bs" se refiere a singlete ancho, "LC" se refiere a cromatografía líquida; "MS" se refiere a espectroscopía de masas; "ESI" se refiere a ionización por electropulverización; "CI" se refiere a la ionización química; "RT" se refiere al tiempo de retención; "M" se refiere a un ion molecular; "RMN" se refiere a la espectroscopía de resonancia magnética nuclear; "MHz" se refiere a megahercios.

### 35 Ejemplos

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no se debe interpretar como que está limitada por ello.

**Síntesis de intermedios:****Int-6: hidrocloreto de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina**

5

**Int-1: 4-cloro-N-metoxi-N-metilbutanamida**

Se añadió piridina (101,28 g, 106,6 ml, 1281,79 mmoles) a una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (50 g, 512,72 mmoles) en DCM (800 ml) a 0°C y se continuó agitando durante 15 minutos. Después, se añadió cloruro de clorobutirilo (72,29 g, 512,72 mmoles) a esta mezcla y se agitó continuamente a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se separó; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 79 g del compuesto del título en forma de un líquido de color pardo pálido.

10

MS(ESI): m/z 166.1 (M + H)

15

**Int-2: 4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butan-1-ona**

Se añadió 2-bromo-1,4-difluorobenceno (53,6 g, 277,74 mmoles) en THF enfriado a -50°C a cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF) (133 ml, 266 mmoles). La mezcla de reacción así obtenida se calentó a 0°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -50°C. Se añadió 4-cloro-N-metoxi-N-metilbutanamida (40 g, 241,52 mmoles) en THF (200 ml) gota a gota a esta mezcla de reacción agitando y se continuó agitando a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con agua (500 ml) y a continuación con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo líquido bruto. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice 60-120 y EtOAc al 5% en hexano como eluyente) para proporcionar 35 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

20

25

<sup>1</sup>RMN H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) \ delta 7,6 - 7,53 (1H, m), 7,26 - 7,09 (2H, m), 3,7 (2H, t), 3,22-3,14 (2H, m), 2,28 - 2,16 (2H, m).

30

**Int-3: (S, E)-N-(4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Se añadió etóxido de titanio (IV) (54,77 g, 240,13 mmoles) a una solución de 4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butan-1-ona (35 g, 160,09 mmoles) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (29,1 g, 240,13 mmoles) en THF (400 ml) agitando. La mezcla se agitó continuamente a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a una temperatura de 20-35°C, se sofocó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El producto filtrado se lavó con agua seguido de solución de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 44,5 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

35

MS(ESI): m/z 322,3 (M + H)

40

**Int-4: (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina e Int-5: (S)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina**

La (S,E)-N-(4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (44 g, 136,72 mmoles) en THF (500 ml) se enfrió a -78°C y a lo cual se añadió trietilborohidruro de litio frío (-78°C) (1 M en THF) (17,38 g, 165 ml, y 134,67 mmoles) gota a gota y se continuó agitando a -78°C durante 3 h. A continuación, se añadió LiHMDS (1 M en THF) (25,26 g, 150 ml, 150 mmoles) y se continuó agitando a entre -78°C y 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se sofocó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo separada se lavó con agua seguido de solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto. El residuo así obtenido se purificó mediante

45

50

cromatografía en columna dos veces (utilizando inicialmente gel de sílice 60-120 y EtOAc al 15% en Hexano como eluyente y nuevamente gel de sílice 230-400 y EtOAc al 12-14% en Hexano como eluyente) para proporcionar 14,5 g del compuesto del título (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en forma de un líquido de color pardo pálido.

5 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,1-6,85 (3H, m), 5,0 (1H, t) 3,93-3,85 (1H, m), 3,02-2,94 (1H, m), 2,32-2,2 (1H, m), 2,0-1,72 (3H, m), 1,16 (9H, s)

y 4 g del compuesto del título (S)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina.

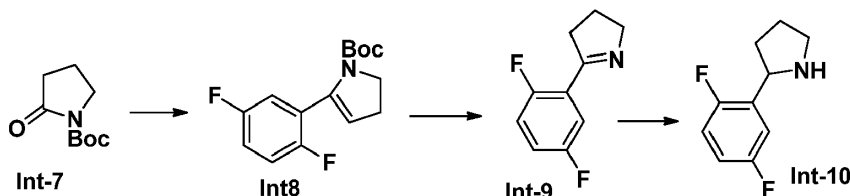
10 RMN H (300 MHz,  $CDCl_3$ ) RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,1-6,8 (3H, m), 5,42-5,2 (1H, d,  $J = 7,5$ Hz), 2,3-2,05 (1H, m), 2,0-1,65 (4H, m), 1,1 (9H, s).

#### 10 Int-6: hidrocloreto de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

Se añadió una solución 4 M de HCl (en dioxano) (75 ml) a la solución agitada de (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (15 g, 52,19 mmoles) en dioxano (25 ml) y se continuó la agitación a 20 -35°C durante 4 h. Después de lo cual, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por lavado con éter dietílico para proporcionar 7,5 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

MS(ESI): m/z 184 (M + H)

#### 20 Int-10: 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina



#### 25 Int-7: 2-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (154 g, 154 ml, 704 mmoles) a la solución de 2-piperidinona (50 g, 587 mmoles) y DMAP (36 g, 293,7 mmoles) en acetonitrilo (500 ml) a 0-5°C y se continuó agitando a 20-35°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo, que se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 73 g del compuesto del título.

#### 35 Int-8: 5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió una solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (163 ml, 324,3 mmoles) a una solución de 2-bromo-1,4-difluorobenceno (62,5 g, 324,3 mmoles) en THF (350 ml) a -40°C y se continuó agitando a 5°C durante 1 h. Se añadió 2-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Etapa-1) (73 g, 392 mmoles) en THF (150 ml) gota a gota a la mezcla de reacción anterior a -40°C y se continuó agitando a 10°C durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$ , se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 76 g del compuesto del título.

#### 40 Int-9: 5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol

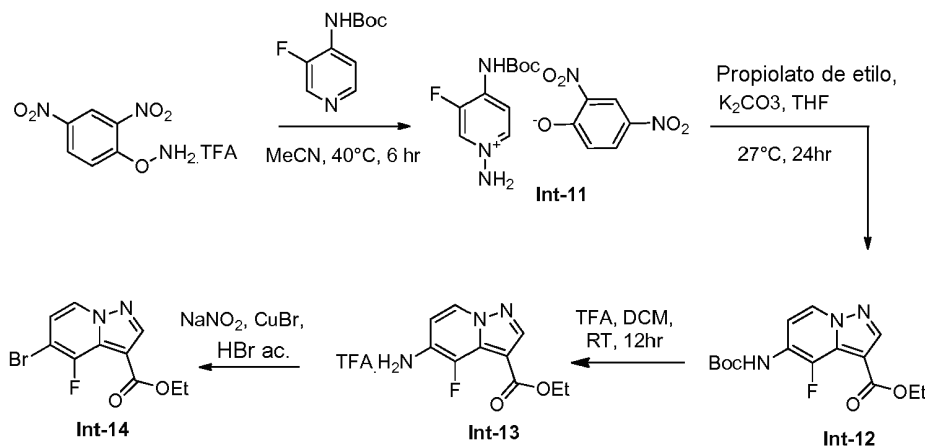
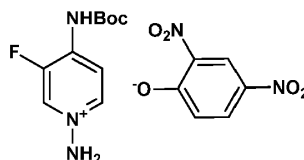
Se añadió TFA (108 g, 940 mmoles) a una solución de 5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (53 g, 188 mmoles) en DCM (300 ml) a 0°C y se continuó agitando a 20-35°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de  $NaHCO_3$ , se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 28,5 g del compuesto del título.

MS(ESI): m/z 181,9 (M + H)

#### 50 Int-10: 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

Se añadió  $NaBH_4$  (12 g, 314,9 mmoles) a una solución de 5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (28,5 g, 157,4 mmoles) en una mezcla de MeOH:  $H_2O$  (4:1, 250 ml) y se continuó agitando a 25-35°C durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa 1 N de HCl y se alcalinizó con una solución acuosa 2N de NaOH, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 23 g del compuesto del título.

MS(ESI): m/z 184 (M + H)

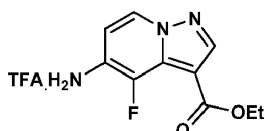
**Síntesis de 5-bromo-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Int-14)****5 Int-11: 1-amino-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-1-ilo-2,4-dinitrofenolato**

10 A una solución de (3-fluoropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (25,0 g, 125 mmoles) en MeCN (200 ml), se le añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (26,64 g, 125 mmoles) en MeCN (200 ml), gota a gota durante 30 min a RT, la masa de reacción se agitó a 40°C durante 12 horas, la masa de reacción se concentró a temperatura por debajo de 40°C a presión reducida para proporcionar Int-11 (50 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**15 Int-12: 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**

20 Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (36.96 g, 267 mmoles) a una solución de 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-1-ilo (50 g, 121 mmoles) en THF (500 ml) a 28°C y se continuó agitando a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió propiolato de etilo (14,3 g, 145 mmoles) a la solución anterior y se continuó agitando a 28°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal, el producto recogido se diluyó con EtOAc, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante purificación en columna (utilizando gel de sílice 60-120 y EtOAc al 10% en hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título.

25 MS m/z 323,9 (M + H)

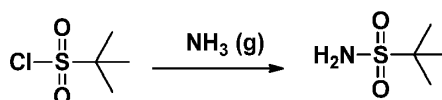
**Int-13: 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(etoxicarbonil)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-amino**

30 A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (7 g, 21 mmoles) en DCM (60 ml), se le añadió TFA (12 g, 108 mmoles) a 0-5°C gota a gota durante un período de 30 minutos, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, la masa de reacción se concentró a temperatura por debajo de 40°C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional, MS m/z 223,2 (M+)

35

**Int-14: 5-bromo-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**

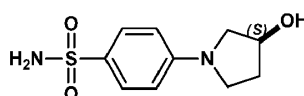
- 5 Se añadió gota a gota  $\text{NaNO}_2$  (2,26 g, 32,89 mmoles) en agua (7 ml) a  $0^\circ\text{C}$  a una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(etoxicarbonil)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-amino (7 g, 97,5 mmoles) en HBr al 47% (56 ml) y se continuó agitando a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió CuBr (6,29 g, 44 mmoles) en HBr ac. al 47% (56 ml) gota a gota a la solución anterior a  $0^\circ\text{C}$  y se continuó agitando a  $28^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó con agua helada, se extrajo en EtOAc, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El crudo obtenido se purificó mediante purificación en columna (utilizando gel de sílice 60-120 y EtOAc al 5% en hexano como eluyente) para proporcionar 5-bromo-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo. RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,45-9,43 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33-8,30 (d, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 1,36-1,31 (t, 3H).

**Int-15: 2-metilpropano-2-sulfonamida**

- 20 El amoníaco gaseoso se purgó en cloruro de t-butilsulfonilo (500 mg, 3,2 mmoles) en THF (5 ml) a  $-50^\circ\text{C}$  durante 15 minutos y se continuó agitando a  $20-35^\circ\text{C}$  durante 16 h. El precipitado sólido obtenido se filtró; el producto recogido se concentró a presión reducida para proporcionar 350 mg del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 6,71 (2H, bs), 1,38 (9H, s).

- 25 Las siguientes sulfonamidas (Int-16 a Int-19) se preparan siguiendo el procedimiento similar al mencionado en el Int-15 utilizando el cloruro de sulfonilo apropiado.

Intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	ESMS (M + H)
Int-16		1,2-dimetil-1H-imidazol-5-sulfonamida	m/z 176
Int-17		1-metil-1H-pirazol-5-sulfonamida	m/z 162
Int-18		4-sulfamoylpiperidina-1-carboxilato de bencilo	m/z 299
Int-19		6-metoxipiridin-3-sulfonamida	m/z 189

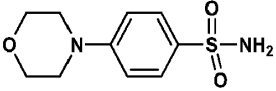
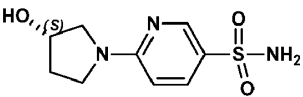
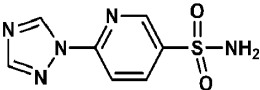
**Int-20: 4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)bencenosulfonamida**

- 30 Una solución de 4-fluorobencenosulfonamida (0,39 g, 2,22 mmoles) y S(-)-3-hidroxipirrolidina (0,32 g, 2,67 mmoles) en DMSO (2 ml) se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 20 h. La reacción se enfrió a  $25^\circ\text{C}$  y se sofocó con agua fría. El sólido

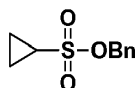


separado se filtró y se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)bencenosulfonamida (Int-20) en forma de un sólido blanco. MS(ESI): m/z 243,1 (M + H).

5 Las sulfonamidas Int-21 a Int-23 se sintetizan siguiendo el procedimiento mencionado en Int-20 utilizando los haluros de arilo y aminas apropiados.

Intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	ESMS(M + H)
Int-21		4-morfolinobenceno-sulfonamida	m/z 243
Int-22		(S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonamida	m/z 244
Int-23		6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-sulfonamida	m/z 226

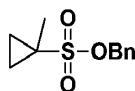
#### Int-24: ciclopropanosulfonato de bencilo



Int-24

10 Se añadió gota a gota cloruro de ciclopropilsulfonilo (2 g, 14,2 mmoles) a 0°C a una solución de alcohol bencílico (2,1 g, 28,4 mmoles) y piridina (2,35 g, 29,8 mmoles) en DCM (20 ml) y se continuó agitando a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con una solución acuosa 1N de HCl seguido de agua y salmuera; La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el ciclopropanosulfonato de bencilo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 4,3-4,1 (2H, t), 2,7-2,6 (1H, m), 1,8-1,6 (2H, m), 1,6-1,4 (2H, m), 1,2-1,1 (4H, m), 1,0 -0,9 (3H, t).

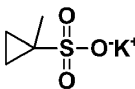
#### Int-25: 1-Metilciclopropano-1-sulfonato de bencilo



Int-25

20 Se añadió gota a gota n-BuLi (0,78 g, 12,25 mmoles) a -78°C a una solución de sulfonato de bencilciclopropano (2,0 g, 11,2 mmoles) en THF (20 ml) y se continuó agitando a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió  $CH_3I$  (3,98 g, 28,0 mmoles) a -78°C, se dejó calentando la reacción a 0°C agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sofocó con agua helada, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice y acetato de etilo al 4% en hexano como eluyente) para proporcionar 1-metilciclopropano-1-sulfonato de bencilo (Int-25). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 4,2-4,1 (2H, t), 1,7-1,6 (2H, m), 1,4 (3H, s), 1,5-1,3 (2H, m), 1,3-1,2 (2H, m), 1,0-0,9 (2H, m), 0,9 (3H, t).

#### Int-26: 1-Metilciclopropano-1-sulfonato de potasio



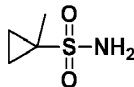
Int-26

35 Se añadió KSCN (2,48 g, 25,5 mmoles) a una solución de 1-metilciclopropano-1-sulfonato de bencilo (4,9 g, 25,5 mmoles) en DME/ $H_2O$  (1:1, 120 ml) y se continuó agitando a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida y el residuo se lavó con n-pentano y se secó para proporcionar 1-metilciclopropano-1-sulfonato de potasio (Int-26) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Int-27: 1-Metilciclopropano-1-sulfonamida**

5



Int-27

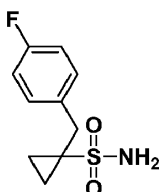
A una solución de 1-metilciclopropano-1-sulfonato de potasio (4,44 g, 25,5 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C se le añadió POCl<sub>3</sub> (11,7 g, 76,5 mmoles) agitando manteniendo la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió DIPEA (9,8 g, 76,5 mmoles) a la mezcla anterior y se continuó agitando a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua helada, se extrajo en éter dietílico (3x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar cloruro de 1-metilciclopropano-1-sulfonilo en éter dietílico. La solución etérica seca anterior de cloruro de 1-metilciclopropano-1-sulfonilo se enfrió a -78°C y se purgó con gas NH<sub>3</sub> durante 30 min. y lentamente se permitió que la mezcla de reacción se calentara a 25°C agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el producto se concentró a presión reducida y el producto bruto así obtenido se lavó con n-pentano para proporcionar 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (Int-27) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,7 (2H, s), 1,4 (3H, s), 1,1-1,0 (2H, m) 0,7-0,6 (2H, m).

10

15

**Int-28: 1-(4-Fluorobencil)ciclopropano-1-sulfonamida**

20



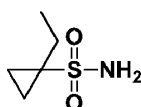
Int-28

El compuesto del título Int-28 se preparó mediante un método similar al mencionado en Int-27, excepto que en el Int-25, se utilizó bromuro de 4-fluorobencilo en lugar de CH<sub>3</sub>I para proporcionar 1,1 g de Int-28 en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,3-7,2 (5H, m), 6,9 (2H, s), 3,3 (2H, s) 1,2-1,1 (2H, m), 0,5-0,4 (2H, m).

25

**Int-29: 1-etilciclopropano-1-sulfonamida**

30

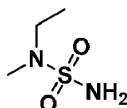


Int-29

El compuesto del título Int-29 se preparó mediante un método similar al mencionado en Int-27, excepto que en el Int-25, se utilizó yoduro de etilo en lugar de CH<sub>3</sub>I para proporcionar 0,9 g de Int-29 en forma de un sólido de color pardo pálido.

35

**Int-30: N-Etil-N-metilsulfamida**



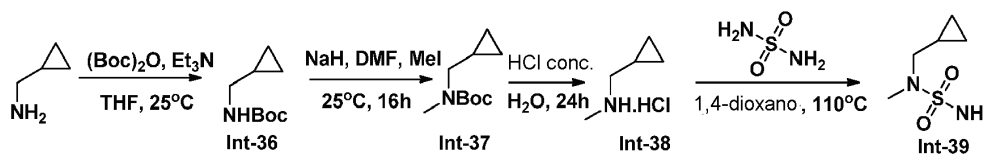
Int-30

Se añadió N-etil-N-metilamina (2,95 g, 50 mmoles) a una solución de sulfamida (4 g, 41,6 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) y se continuó agitando a 110°C durante 16 h. La masa de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar producto bruto, que se purificó mediante purificación en columna (utilizando alúmina neutra y acetato de etilo al 10-70% en hexano como eluyente) para proporcionar N-etil-N-metil sulfamida (Int-30) en forma de aceite de color amarillo pálido. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,7 (2H, s), 3,1-2,3 (2H, m), 2,6 (3H, s), 1,2-1,0 (3H, t). Las siguientes sulfamidas Int-31 e Int-35 se prepararon utilizando el método anterior, excepto por el cambio de la amina

40

45

Intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) (M + H)
31		N,N-Dietilsulfamida	m/z 153,07
32		N,N-dimetilsulfamida	m/z 125,03
33		Piperidin-1-sulfonamida	m/z 165,07
34		Pirrolidin-1-sulfonamida	m/z 151,03
35		Morfolin-4-sulfonamida	m/z 167,03

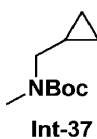
**Int-39: N-Ethyl-N-ciclopropil sulfamida**

5

**Int-36: Carbamato de terc-butilo (ciclopropilmetilo)**

10 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,13 g, 6,46 ml, 28,08 mmoles) a la solución de ciclopropilmetil amina (2 g, 28,1 mmoles), Et<sub>3</sub>N (2,84 g, 28,1 mmoles) y DMAP (0,34 g, 2,8 mmoles) en THF (20 ml) a 0 - 5°C y se continuó agitando a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, seguido de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar (ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (Int-36) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,0-6,7 (2H, bs), 2,9-2,7 (2H, t), 1,3 (9H, s), 0,9-0,8 (1H, bs), 0,4-0,3 (2H, m), 0,1-0,05 (2H, m).

15

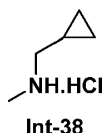
**Int-37: (Ciclopropilmetil)(metil)carbamato de terc-butilo**

20

Se añadió una solución de (ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (4 g, 23,4 mmoles) en DMF (35 ml) a una

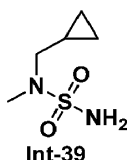
suspensión de NaH (60% en suspensión en aceite mineral) (0,58 g, 25,7 mmoles) en DMF (5 ml) a 0-5°C, a esto se le añadió yodometano (2,5 ml, 40 mmoles) y se continuó agitando a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua fría, se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage, Columna: paquete de 12 g de gel de sílice; carga sólida, fase móvil: EtOAc en n-hexano: 0 a 5% como eluyente) para proporcionar (ciclopropilmetil)(metil)carbamato de terc-butilo (Int-37) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 3,0-2,9 (2H, d), 2,85 (3H, s), 1,4 (9H, s), 0,9-0,7 (1H, bs), 0,5-0,3 (2H, m), 0,2-0,05 (2H, m).

10 **Int-38: Hidrocloruro de 1-ciclopropil-N-metilmetanamina**



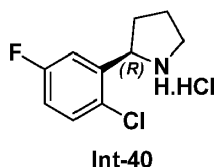
15 Se añadió HCl concentrado (0,6 ml) a una solución de de terc-butil(ciclopropilmetil)(metil)carbamato (2 g, 10,8 mmoles) en H<sub>2</sub>O (20 ml) a 0-5°C y se continuó agitando a 25°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar hidrocloruro de 1-ciclopropil-N-metilmetanamina (Int-38) (1,24 g cr.). RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 2,9-2,8 (2H, d), 2,7 (3H, s), 1,1-1,0 (1H, m), 0,7-0,6 (2H, m), 0,5-0,3 (2H, m), 0,4-0,3 (2H, m).

20 **Int-39: N-Etil-N-ciclopropil sulfamida**



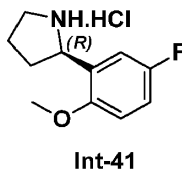
25 El compuesto del título Int-39 se sintetizó mediante un método similar al del Int-30, excepto que se utilizó el Int-38 en lugar de N-etil-N-metilamina para proporcionar N-etil-N-ciclopropil sulfamida (Int-39) en forma de aceite de color amarillo pálido. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 6,7 (2H, s), 2,8-2,7 (2H, d), 2,7 (3H, s), 1,0-0,9 (1H, m), 0,5-0,4 (2H, m), 0,2-0,1 (2H, m).

30 **Int-40: Hidrocloruro de (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina (Int-40)**



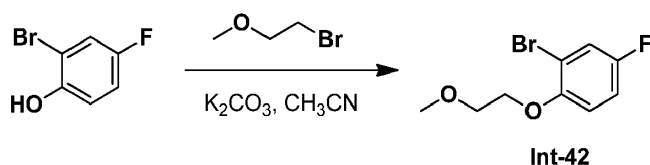
35 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al mencionado para el Int-6 utilizando 2-cloro-5-fluoro-1-bromobenceno en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto del título (Int-40) en forma de un sólido de color rosa pálido. MS(ESI): m/z 200,1 (M + H).

**Int-41: Hidrocloruro de (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina**



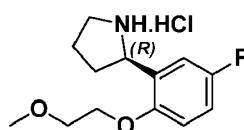
40 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al mencionado para el Int-6 utilizando 2-romo-4-fluoro-anisol en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto del título Int-41 en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI): m/z 195,9 (M + H).

45 **Int-42: 2-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)benceno**



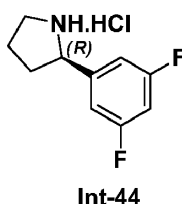
Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (5,49 g, 39,5 mmoles) a una mezcla de 2-bromo-4-fluoro fenol (5 g, 26,18 mmoles) y  $K_2CO_3$  (11,5 g, 83,25 mmoles) en  $CH_3CN$  (41,5 ml) y se continuó agitando a  $80^\circ C$  durante 16 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa 1M de NaOH, se extrajo con éter dietílico (3x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice y acetato de etilo al 2% en hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto deseado (Int-42). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,3 (1H, m), 6,9 (1H, m), 6,7 (1H, m), 4,1 (2H, t), 3,8 (2H, t), 3,5 (3H, s).

**Int-43: Hidrocloruro de (R)-2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidina**



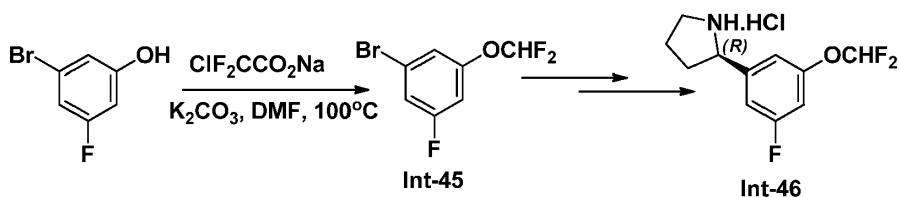
El compuesto del título (Int-43) se preparó mediante un método similar al mencionado para el Int-6 utilizando 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)benceno (Int-42) en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto deseado (Int-43) en forma de un sólido. MS(ESI): m/z 240,2 (M + H).

**Int-44: Hidrocloruro de (R)-2-(3, 5-difluorofenil)pirrolidina**

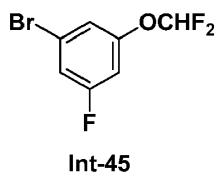


El compuesto del título (Int-44) se preparó mediante un método similar al mencionado para el Int-6 utilizando 3,5-difluoro-1-bromobenceno en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto del título (Int-44) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI): m/z 184 (M + H).

**Int-46: Hidrocloruro de (R)-2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidina**



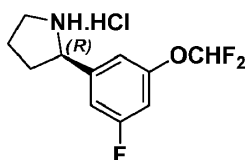
**Int-45: 1-Bromo-3-(difluorometoxi)-5-fluorobenceno**



A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (0,5 g, 2,6 mmoles) en DMF (4,5 mL) se le añadió  $K_2CO_3$  (0,9 g, 6,54 mmoles) y se agitó a  $25^\circ C$  durante 10 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) a la mezcla anterior, seguido de la adición de sal sódica del ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético (0,6 g, 3,93 mmoles) y se continuó agitando a  $100^\circ C$  durante 3 h.

La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice y acetato de etilo al 2% en Hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto deseado (Int-45). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,2- 6,9 (2H, m), 6,8 - 6,7 (1H, d), 6,7 - 6,2 (1H, m).

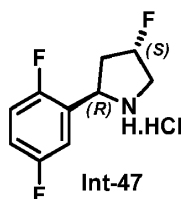
**Int-46: Hidrocloruro de (R)-2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidina**



Int-46

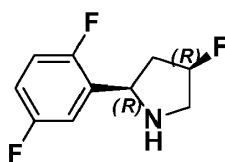
El compuesto del título (Int-46) se preparó mediante un método similar al mencionado para el Int-6, utilizando 1-bromo-3-(difluorometoxi)-5-fluorobenceno (Int-45) en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto del título (Int-46) en forma de un líquido espeso de color pardo. MS(ESI): m/z 232,2 (M + H).

**Int-47: Síntesis de Hidrocloruro de (2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina**



Int-47

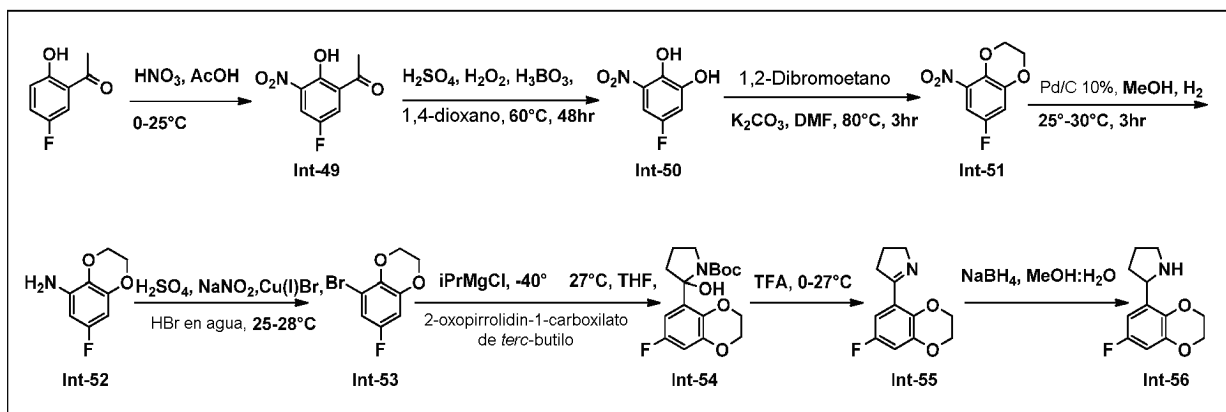
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al mencionado en el documento WO2009140128 para proporcionar el Int-47 en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI): m/z 202,1 (M + H). Int-48: Síntesis de hidrocloruro de (R)-2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidina



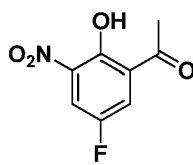
Int-48

El compuesto del título Int-48 se preparó siguiendo el método similar al mencionado en el documento WO 2009140128. MS(ESI): m/z 220,4 (M + H).

**Int-56: Síntesis de 2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidina**



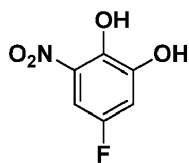
**Int-49: 1-(5-Fluoro-2-hidroxi-3-nitrofenil)etanona**



Int-49

Se añadió HNO<sub>3</sub> conc. (22,49 g, 357 mmoles) a una solución de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (50 g, 325 mmoles) en ácido acético (300 ml) a 0°C y se continuó agitando a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua helada. El sólido separado se filtró y se lavó con agua fría y se secó para proporcionar 1-(5-fluoro-2-hidroxi-3-nitrofenil)etanona (Int-49) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,6 (1H, s), 8,3-8,2 (1H, dd), 8,2-8,1 (1H, dd), 2,7 (3H, s)

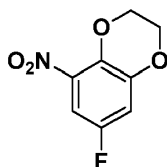
**Int-50: 5-Fluoro-3-nitrobenzo-1, 2-diol**



Int-50

se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 mL) a una solución de H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (89.3 g, 1,4 moles) en 1,4-dioxano (300 ml) a 0°C y se agitó a 28°C durante 1 h. Se añadió 1-(5-fluoro-2-hidroxi-3-nitrofenil)etanona (50 g, 289 mmoles) en porciones a la solución anterior durante 1 h, manteniendo la temperatura a 0°C, después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua fría, el sólido separado se recogió por filtración. El sólido se suspendió en éter dietílico (500 ml) y se filtró para eliminar la masa inorgánica insoluble, la capa de éter se lavó con agua fría (2 a 3 veces) seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto sólido pegajoso. El sólido bruto se trituró sobre n-hexano y se filtró para proporcionar 5-fluoro-3-nitrobenzo-1,2-diol (Int-50) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS(ESI): m/z 171,9 (M-1).

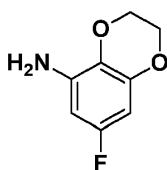
**Int-51: 7-Fluoro-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina**



Int-51

Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,27 g, 110,6 mmoles) a una solución de 5-fluoro-3-nitrobenzo-1,2-diol (5 g, 28,9 mmoles) en DMF (35 ml) seguido de la adición de 1,2-dibromoetano (13,63 g, 6,25 ml, 72,5 mmoles) y se continuó agitando a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua fría, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante MPLC (gel de sílice, fase móvil: acetato de etilo en n-hexano de 0 a 5% como eluyente) para proporcionar 7-fluoro-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (Int-51) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,3-7,2 (1H, dd), 6,9-6,8 (1H, dd), 4,4 (4H, s).

**Int-52: 7-Fluoro-2, 3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina**

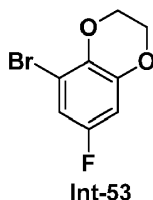


Int-52

Se añadió Pd/C al 10% (400 mg) a una solución de 7-fluoro-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (2,0 g, 10 mmoles) en metanol (50 ml) y se continuó agitando a 25°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla de reacción

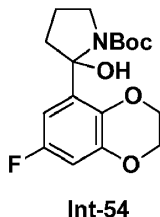
se filtró sobre un lecho de celite y se lavó con metanol. El producto filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida para proporcionar 7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina (Int-52) en forma de un líquido de color pardo pálido. MS(ESI): m/z 170,1 (M + H).

5 **Int-53: 5-Bromo-7-fluoro-2, 3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina**



10 Se añadió lentamente  $\text{NaNO}_2$  (2.69 g, 39,9 mmoles) en agua (20 ml) a  $0^\circ\text{C}$  a una solución de 7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina (4,5 g, 26 mmoles) en HBr ac. al 47% (20 ml) y se continuó agitando a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de sal de diazonio anterior se añadió lentamente a una solución de CuBr (5,7 g, 39,9 mmoles) en HBr al 47% (25 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sofocó con agua helada, se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml), se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto  
15 bruto se purificó mediante purificación en columna (utilizando gel de sílice y acetato de etilo al 0-5% en Hexano como eluyente) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-2, 3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (Int. 53) (5,9 g). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,9 - 6,84 (1H, dd), 6,6 - 6,5 (1H, dd), 4,3- 4,3 (4H, m).

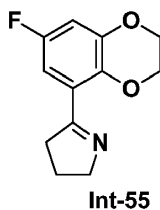
20 **Int-54: 2-(7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**



25 Se añadió una solución de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2M, 5,39 ml, 10,78 mmoles) a una solución de 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (Int-53) (1 g, 4,31 mmoles) en THF (10 ml) a  $-45^\circ\text{C}$  gota a gota y a continuación se dejó calentando a  $5^\circ\text{C}$  durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a  $-45^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota una solución de 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 8,62 mmoles) en THF (10 ml) manteniendo la temperatura a  $-45^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó a  $25^\circ\text{C}$  y se agitó durante 1 h y a continuación se sofocó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice y hexano de acetato de etilo al 20% como eluyente) para proporcionar 5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (Int-54). MS(ESI) m/z 340 (M- + 1).

30

35 **Int-55: 5-(7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol**



40 Se añadió TFA (0,09 ml, 1,18 mmoles) a una solución de 5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0,04 g, 0,117 mmoles) en DCM (5 mL) a  $0^\circ\text{C}$  y se continuó agitando a  $25^\circ\text{C}$  durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol (Int-55). MS(ESI) m/z 222 (M+H)

45 **Int-56: 2-(7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidina**

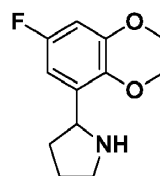




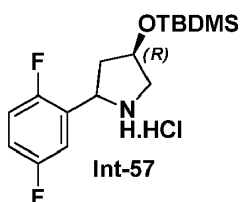
Int-56

Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,25 g, 6,69 mmoles) a una solución de 5-(7-fluoro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)-3,4-dihidro-2H-pirrol (Int. 55) (0,8 g, 3,34 mmoles) en una mezcla de MeOH y  $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 20 ml) y se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa 1 N de HCl (50 ml) y se alcalinizó con una solución acuosa 2N de NaOH a pH 8 y se extrajo con DCM (3x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(7-fluoro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)pirrolidina (Int-56). MS(ESI) m/z 224,5 (M + H).

La mezcla enantiomérica anterior se separó en una columna de HPLC quiral preparativa (Chiral pak IC (10 mmx250mmx5u) flujo: 7 ml/min; 95:5 :: Hexano:etanolamina al 0,1% en EtOH (isocrático) para proporcionar dos isómeros, 240 mg (Int-56 A) y 233 mg (Int-56B)

Int-56A  
Isómero IInt-56B  
Isómero II

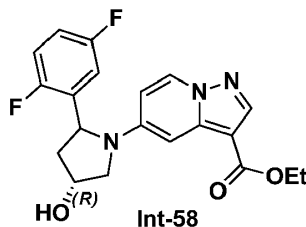
**Int-57: hidrocloreto de (4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina**



Int-57

Se añadió TFA (0,27 ml, 0,414 g, 3,63 mmoles) a una solución de 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (4R)-terc-butilo (0,5 g, 1,21 mmoles) en DCM (10 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y se continuó agitando a  $28^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar hidrocloreto de (4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Int-57). MS(ESI) m/z 200 (M-TBDMS + 1, base libre)

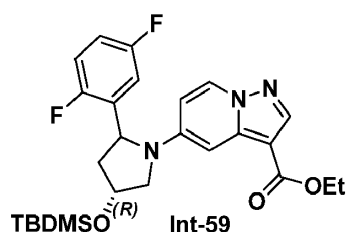
**Int-58: 5-((4R)-2-(2,5-Difluorofenil)-4-hidroxi-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**



Int-58

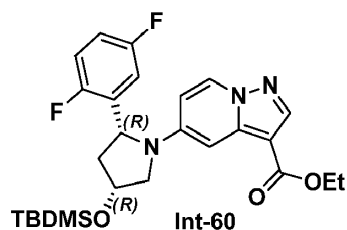
El compuesto del título (Int-58) se preparó mediante un método similar al mencionado para el Int-84, utilizando 5-bromopirazolo[1,5a]piridin-3-carboxilato de etilo e hidrocloreto de (4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Int-57) para proporcionar (0,26 g, bruto) en forma de un sólido de color blanco después de la desprotección in situ del grupo OTBDMS a la fracción hidroxilo. MS(ESI) m/z 388,1 (M + H)

**Int-59: 5-((4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**



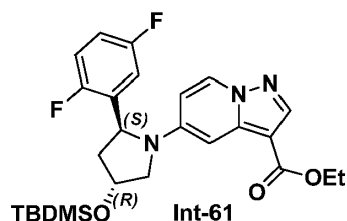
Se añadió TBDMSCI (0,093 g, 0,62 mmoles) a 0°C a una solución de 5-((4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Int-58) (0,2 g, 0,52 mmoles) en DMF (5 ml) seguido de Imidazol (0,1 g, 1,55 mmoles) y se continuó agitando a 28°C durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua helada, se extrajo en DCM, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-((4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (Int-59) (0,28 g, Bruto) en forma de aceite de color pardo.

10 **Int-60: 5-((2R,4R)-4-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Isómero I)**



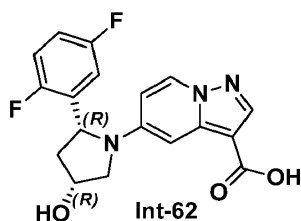
15 La mezcla diastereomérica (Int-59) obtenida se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage, Columna: gel de sílice, tamaño de paquete 25 g, Fase Móvil: EtOAc en n-hexano: 0 a 12% como eluyente) para proporcionar 5-((2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Isómero I) (Int-60) en forma de un sólido de color amarillo. MS(ESI) m/z 502,2 (M + H) y

20 **Int-61: 5-((2S,4R)-4-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Isómero II)**



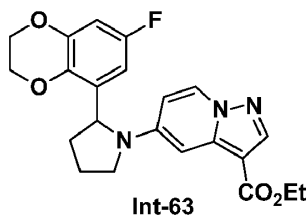
25 en forma de un sólido de color amarillo. MS(ESI) m/z 502 (M + H)

**Int-62: Ácido 5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**



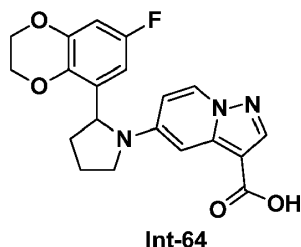
30 Se añadió una solución ac. 1M de LiOH.H<sub>2</sub>O (0,4 ml) a una solución agitada de 5-((2R,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Isómero I) (Int-60) (0,07 g, 0,14 mmoles) en EtOH (5 ml) y se continuó agitando a 90°C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto así obtenido se diluyó con agua fría, se aciduló con una solución de ácido cítrico, el sólido precipitado se filtró para proporcionar ácido 5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Int-62) en forma de un sólido de color amarillo. MS(ESI): m/z 360 (M + H).

**Int-63: 5-(2-(7-Fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Isómero I)**

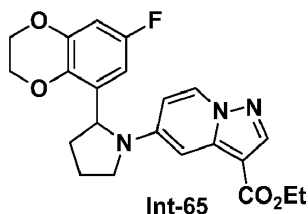


5 El compuesto del título (Int-63) se preparó mediante un método similar al de Int-84 utilizando 2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidina ((Int-56A) y 5-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo para proporcionar un sólido de color pardo pálido LCMS(ESI): m/z 412,85 (M + H).

10 **Int-64: Ácido 5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Isómero I)**

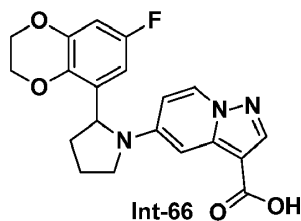


15 El compuesto del título (Int-64) se preparó mediante un método similar al de Int-85 empleando Int-63 para proporcionar en forma de un sólido de color blanco. LCMS(ESI): m/z 384,2 (M + H). Int-65: 5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Isómero II)



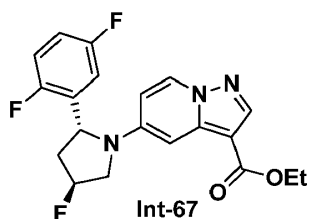
20 El compuesto del título (Int-65) se preparó mediante un método similar al de Int-84 utilizando 2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidina (Int-56B)) y 5-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo para proporcionar un sólido de color pardo pálido. LCMS(ESI): m/z 412,85 (M + H).

25 **Int-66: Ácido 5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Isómero II)**



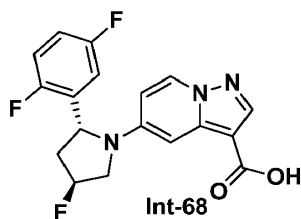
30 El compuesto del título (Int-66) se preparó mediante un método similar al de Int-64 empleando Int-65 para proporcionar en forma de un sólido de color blanco. LCMS(ESI): m/z 384,2 (M + H).

**Int-67: 5-((2R,4S)-2-(2,5-Difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**



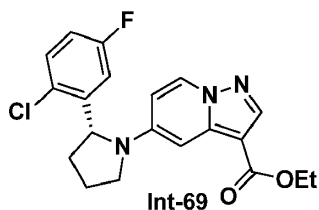
El compuesto del título (Int-67) se preparó mediante un método similar al de Int-84 utilizando hidrocloreto de (2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (Int-47) y 5-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo para proporcionar un sólido de color amarillo. LCMS(ESI): m/z 390,8 (M + H).

**Int-68: ácido 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**



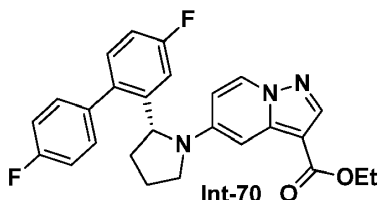
El compuesto del título (Int-68) se preparó mediante un método similar al de Int-85 empleando Int-67 para proporcionar un sólido de color blanco. LCMS(ESI): m/z 362,8 (M + H).

**Int-69: 5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo**



Una mezcla de 5-bromopirazolo[1,5a]piridin-3-carboxilato de etilo (1,3 g, 4,85 mmoles), hidrocloreto de (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina (Int-40) (1,13 g, 4,85 mmoles) y  $K_3PO_4$  (3,08 g, 14,5 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con gas argón durante 15 minutos. Se añadieron a la mezcla anterior  $Pd_2(dba)_3$  (0,313 g, 0,34 mmoles) y BINAP (0,24 g, 0,39 mmoles) y se continuó agitando a 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo. El producto así obtenido se lavó adicionalmente con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice y EtOAc al 20% en hexano como eluyente) para proporcionar 5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo (Int-69) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI): m/z 388,1 (M + H).

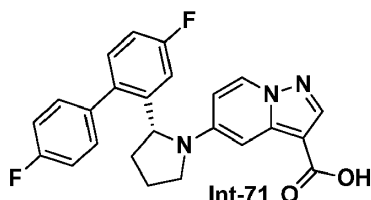
**Int-70: 5-(2-(4,4'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo**



Se desgasificó con gas argón  $Cs_2CO_3$  (0,75 g, 2,32 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 15 minutos. Se añadieron a la mezcla anterior  $Pd(OAc)_2$  (0,052 g, 0,23 mmoles) y X-Phos (0,22 g, 0,45 mmoles) y se desgasificaron con gas de argón durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla anterior 5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo (Int-69) (0,3 g, 0,77 mmoles) seguido de ácido 4-fluorofenilborónico (0,54 g, 3,87 mmoles) y de nuevo se desgasificó con gas argón durante 15 minutos. Se añadió KI (0,025 g, 0,25 mmoles) a la mezcla anterior y se continuó agitando a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 28°C, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de papel de filtro Whatman, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre

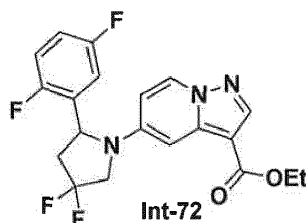
sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante Cromatografía Ultrarrápida (Biotage, Columna: gel de sílice, tamaño del paquete 12 g, Fase Móvil: EtOAc en n-hexano: 0 a 15% como eluyente) para proporcionar 5-(2-(4,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo (Int-70) en forma de una masa pegajosa de color blanquecino. MS(ESI): m/z 448,8 (M + H).

**Int-71: ácido (R)-5-(2-(4,4'-difluoro-[1,1'-bifenil] -2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**



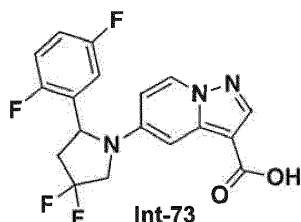
El compuesto del título (Int-71) se preparó mediante un método similar al de Int-85 empleando Int-70 para proporcionar un sólido de color blanco. MS(ESI): m/z 420,2 (M + H).

**Int-72: 5-(2-(2,5-Difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**



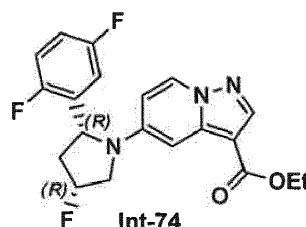
El compuesto del título (Int-72) se preparó mediante un método similar al de Int-84 utilizando hidrocloreuro de (R)-2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidina y 5-bromopirazolo de etilo [1,5-a]piridin-3-carboxilato para proporcionar un sólido de color amarillo. LCMS(ESI): m/z 408,1 (M + H).

**Int-73: ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**



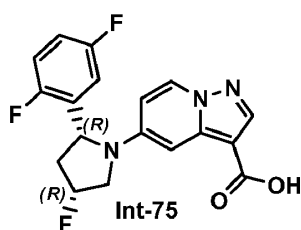
El compuesto del título (Int-73) se preparó mediante un método similar al de Int-85 empleando Int-72 para proporcionar un sólido de color blanco. LCMS(ESI): m/z 379,8 (M + H).

**Int-74: 5-((2R,4R)-2-(2,5-Difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**



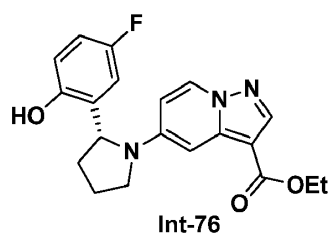
El compuesto del título (Int-74) se preparó mediante un método similar al de Int-84 utilizando hidrocloreuro de (2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (Int-48) y 5-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo para proporcionar un líquido de color amarillo. LCMS(ESI): m/z 390,2 (M + H).

**Int-75: ácido 5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**



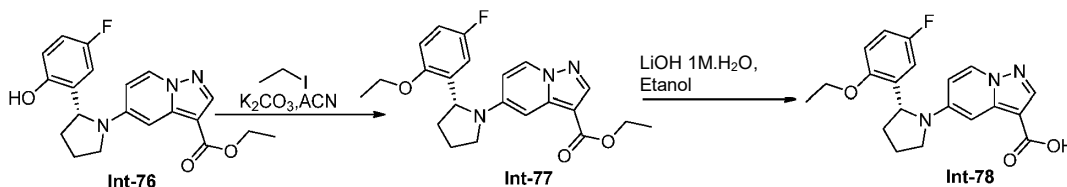
El compuesto del título (Int-75) se preparó mediante un método similar al de Int-85 utilizando Int-74 para proporcionar un sólido de color blanquecino. LCMS(ESI): m/z 362,2 (M + H).

**Int-76: 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo**



A una solución agitada de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo (sintetizado de una manera similar a la de Int-84 utilizando el intermedio 41) (1,2 g, 3,13 mmoles) en 25 ml de DCM, se le añadió tribromuro de boro 1,0 M (15,6 ml, 39,2 g, 15,65 mmoles) a  $-70^{\circ}\text{C}$  y se agitó de  $-70^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente durante 16h. La masa de reacción se sofocó con 5 ml de agua enfriada con hielo y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (Int-76) en forma de un sólido de color blanquecino. MS(ESI): m/z 370,3 (M + H).

**Int-78: ácido (R)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**



**Int-77: 5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo**

Se añadió yodoetano (0,17 g, 1,08 mmoles) a una mezcla de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo (Int-76) (0,2 g, 0,54 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,23 g, 1,62 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml) y se continuó agitando a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice y acetato de etilo al 2% en hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto deseado (Int-77). MS(ESI): m/z 398,1 (M + H).

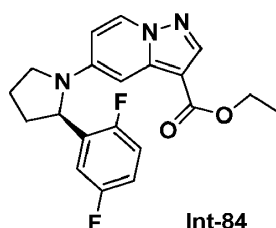
**Int-78: ácido (R)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**

Se añadió una solución ac. 1M de  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,4 ml) a una solución agitada de 5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo (Int-77) (0,12 g, 0,32 mmoles) en etanol (5 ml) y se continuó agitando a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se diluyó con agua fría (20 ml) y se aciduló con una solución 2 N de HCl a pH = 2, el precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto deseado (Int-78) en forma de un sólido de color amarillo. MS(ESI): m/z 370,3 (M + H).

Los siguientes compuestos intermedios (Int-79 a Int-83) se prepararon mediante un método sustancialmente similar al mencionado para el Int-78 excepto que se utilizaron haluros de alquilo u O-mesilatos adecuados en lugar de yoduro de etilo en Int-77.

Intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) (M + H)
Int-79		Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	m/z 424,1
Int-80		ácido 5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	m/z 412,1
Int-81		Ácido (R)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	m/z 396,1
Int-82		Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	m/z 388,1
Int-83		Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico	m/z 400,1

**Int-84: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo**



5

Una mezcla de 5-bromopirazolo[1,5a]piridin-3-carboxilato de etilo (2 g, 7,49 mmoles), hidrocloreto de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Int-6) (1,65 g, 7,49 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,3 g, 22,47 mmoles) en 1,4-dioxano (35 ml) se desgasificó con gas argón durante 15 minutos. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (480 mg, 0,52 mmoles) y BINAP (380 mg, 0,59 mmoles) a la mezcla anterior y se continuó agitando a 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de

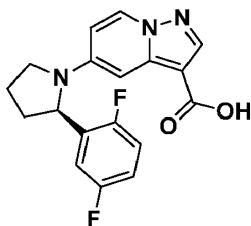
10

reacción se enfrió y se filtró sobre un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo. El producto así

obtenido se lavó adicionalmente con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice 60-120, y EtOAc al 30% en Hexano como eluyente) para proporcionar 1,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

5 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,21-8,18 (2H, m), 7,12-7,02 (1H, m), 6,98-6,86 (1H, m), 6,74-6,66 (1H, m), 6,28-6,2 (1H, m), 5,15 (1H, d,  $J=8$ Hz), 6,16-6,13 (1H, m), 5,11 (1H, d,  $J=8,1$ Hz), 4,34-4,27 (2H, m), 3,84 (1H, t) 3,60-3,5 (1H, m), 2,52-2,4 (1H, m), 2,2-2,0 (3H, m), 1,38-1,3 (3H, m).  
MS(ESI): m/z 372 (M + H).

10 **Int-85: ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]piridin-3-carboxílico**

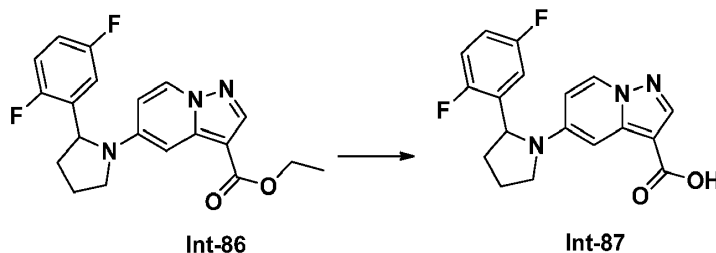


15 Se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,679 mg, 16,2 mmoles) en agua (5 ml) a una solución agitada de Int-84 (1,8 g, 4,85 mmoles) en EtOH (30 ml) y se continuó agitando a la temperatura de reflujo durante 12-16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto así obtenido se diluyó con agua fría, se aciduló con una solución acuosa 2 N de HCl, el precipitado sólido se filtró para proporcionar 1,2 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

MS(ESI): m/z 344 (M + H).

20

**Int 87: ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]piridin-3-carboxílico**



25 **Int-86: 5-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento sustancialmente similar al Int-84, utilizando Int-10 en lugar de Int-6 para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice 60-120, y EtOAc al 5% en hexano como eluyente) para proporcionar 135 mg del compuesto del título.

30 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,52-8,50 (1H, d,  $J=7,6$ Hz), 8,12 (1H, s), 7,4-7,3 (1H, m), 7,2-7,1 (1H, m), 6,95-6,9 (1H, m), 6,7 (1H, s), 6,55 (1H, bs), 5,12 (1H, d,  $J=7,6$ Hz), 4,2-4,27 (2H, m), 3,94-3,84 (1H, t), 3,55-3,40 (1H, m), 2,52-2,40 (1H, m), 2,15-1,85 (3H, m), 1,3-1,15 (3H, m).

MS(ESI): 372 (M + H).

35

**Int-87: ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]piridin-3-carboxílico**

Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (2 ml) a la solución agitada de Int-86 (50 mg, 0,134 mmoles) en una mezcla de MeOH (4 ml) y THF (4 ml) y se continuó agitando a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto así obtenido se diluyó con agua fría, se aciduló con una solución concentrada de HCl para obtener un precipitado sólido. Este precipitado sólido se filtró y se secó bien para proporcionar 18 mg de ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

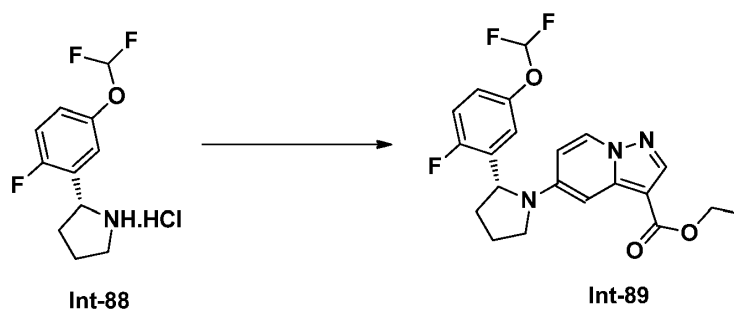
40 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,82 (1H, s), 8,46 (1H, d,  $J=7,6$ Hz), 8,08 (1H, s), 7,40-7,30 (1H, m), 7,20-7,10 (1H, m), 6,95-6,88 (1H, m), 6,67 (1H, s), 6,39 (1H, s), 5,15 (1H, d,  $J=8$ Hz), 3,80-3,70 (1H, t,  $J=8$ Hz), 3,50-3,30 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,10-1,85 (3H, m).

MS(ESI): m/z 344,2 (M + H).

45

**Int-89: ácido (R)-5-(2-(5-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**





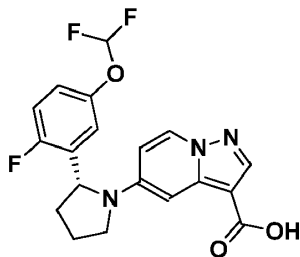
**Int-88: hidrocloreuro de (R)-2-(5-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)pirrolidina**

- 5 Este compuesto se preparó por el método sustancialmente similar a la preparación de Int-6 utilizando 2-bromo-4-(difluorometoxi)-1-fluorobenceno (J. Med. Chem. 2003, 46, 1016-1030).

**Int-89: 5-(2-(5-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de (R)-etilo**

- 10 El compuesto del título se preparó mediante el método sustancialmente similar al de Int-84, para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice 60-120 y EtOAc al 5% en hexano como eluyente) para proporcionar 140 mg de el compuesto del título.  
MS(ESI): m/z 420 (M + H).

- 15 **Int-90: ácido (R)-5-(2-(5-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**



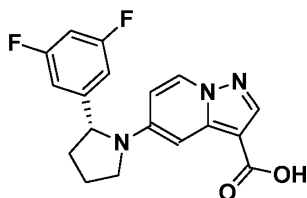
- 20 El compuesto del título se preparó mediante el método sustancialmente similar al de Int-85, para proporcionar 85 mg del compuesto del título.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,9 (1H, bs, ), 8,47-8,45 (1H, d,  $J = 7,5\text{Hz}$ ), 8,08 (1H, s), 7,37-7,30 (1H, t), 7,20-7,10 (1H, m), 6,87-6,85 (1H, m), 7,33-6,87 (1H, t, OCHF $_2$ ) 6,76 (1H, bs), 6,45-6,35 (1H, m), 5,16-5,14 (1H, d,  $J = 7,5\text{Hz}$ ), 3,90-3,80 (1H, t), 3,55-3,45 (2H, m), 2,08-1,85 (3H, m).

MS(ESI): m/z 392,1 (M + H).

25

**Ácido Int-91 (R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico**

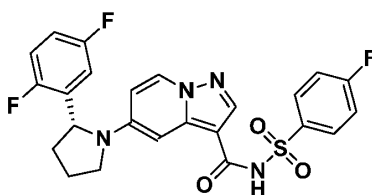


- 30 El compuesto del título se preparó mediante un método sustancialmente similar al de Int-84 utilizando 5-bromopirazolo[1,5a]piridin-3-carboxilato de etilo e hidrocloreuro de (R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidina (Int-44), seguido de una hidrólisis similar a la del Int-85 para proporcionar un sólido de color blanco.

MS(ESI): m/z 344,2 (M + H).

35 **Síntesis de compuestos de Fórmula I**

**Ejemplo-1: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida**

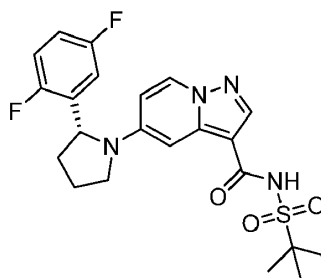


Se añadió EDCI (111 mg, 0,5 mmoles) a una solución de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0,29 mmoles) en DCM (4 ml) seguido de DMAP (36 mg, 0,29 mmoles) y 4-fluorobencenosulfonamida (56 mg, 0,31 mmoles) y se continuó agitando a 20-35°C durante 20 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua, se extrajo en EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: 21,2 x 150 x 5um, Zorbax, Eclipse, C-18, fase móvil A: agua, B: ACN, gradiente (tiempo/%B): 0/30, 2/40, 10/80 y Velocidad de flujo: 20 ml/min] para proporcionar 9,3 mg del compuesto del título.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,29 (1H, bs), 8,22-8,20 (2H, m), 8,12 (1H, d,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 8,00 (1H, s), 7,26-7,20 (2H, m), 7,14-7,04 (2H, m), 6,96-6,88 (1H, m), 6,61 (1H, m), 6,18 (1H, re,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 5,12-5,11 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3,80-3,74 (1H, m), 3,6-3,5 (1H, m), 2,5-2,4 (1H, m), 2,15-2,0 (3H, m).

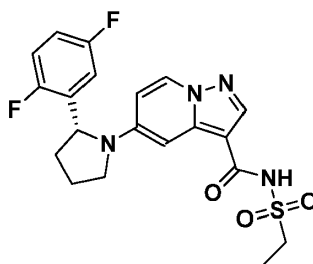
MS(ESI): m/z 501,8 (M + H).

### 15 Ejemplo-2: (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



A una solución agitada de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (170 mg, 0,49 mmoles) en DCM seco (10 ml) se le añadió EDCI (288 mg, 1,5 mmoles) seguido de DMAP (0,18 g, 1,4 mmoles) y se continuó agitando a 25°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió terc-butilsulfonamida (67 mg, 0,49 mmoles) y se continuó agitando a 25°C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{KHSO}_4$  seguida de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía combiflash seguida de recristalización en EtOH para proporcionar (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI): m/z 463,2 (M + H).

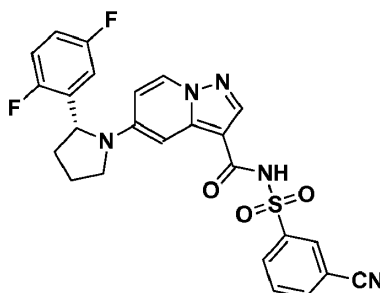
### 30 Ejemplo-3: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(etilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó mediante el método sustancialmente similar al mencionado en el Ejemplo-2 utilizando etanosulfonamida para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: 21,2 x 150 x 5um, Zorbax, Eclipse, C-18, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua, B: ACN, gradiente (tiempo/%B): 0/30, 2/40, 5/80 y velocidad de flujo: 20 ml/min] para proporcionar 12 mg del compuesto del título.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{C}$ )  $\delta$  ppm 8,32-8,29 (2H, m), 7,22-7,12 (1H, m), 7,08-6,96 (2H, m), 6,8-6,72 (1H, m), 6,50 (1H, m), 5,2-5,18 (1H, d,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 3,9-3,82 (1H, m), 3,6-3,48 (3H, m), 2,5 (1H, m), 2,18-2,0 (3H, m), 1,4-1,3 (3H, t).

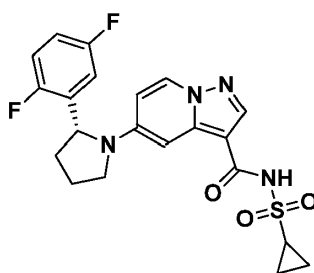
MS(ESI): m/z 434,8 (M + H).

**Ejemplo-4: (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida**

5 El compuesto del título se preparó mediante un método de acoplamiento similar como se menciona en el Ejemplo-2, utilizando 3-cianobencenosulfonamida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: 21,2 x 150 x 5um, Zorbax, XDB, C-18 (núm. 22), Fase Móvil A: TFA al 0,1% en agua, B: ACN, Gradiente (tiempo/%B): 0/30, 5/40, 6/80 y velocidad de flujo: 20 ml/min] para proporcionar 46 mg del compuesto del título.

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,05 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,42-8,45 (1H, d,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 8,37 (1H, s), 8,30-8,18 (2H, m), 7,89-7,85 (1H, t), 7,36-7,28 (1H, m), 7,18-7,10 (1H, m), 6,90-6,75 (2H, m), 6,39 (1H, bs), 5,14-5,13 (1H, d,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 3,83-3,81 (1H, t), 3,48-3,38 (1H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 2,10-1,85 (3H, m).

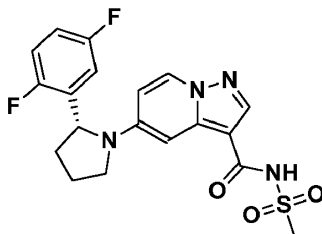
15 MS(ESI): m/z 507,8 (M + H).

**Ejemplo-5: (R)-N-(ciclopropilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida**

20 El compuesto del título se preparó mediante un método de acoplamiento sustancialmente similar al mencionado en el Ejemplo-2 utilizando ciclopropanosulfonamida en lugar de 4-fluorobencenosulfonamida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: 19 x 150 x 5um, Zorbax, XDB, C-18 (núm. 22), Fase Móvil A: TFA al 0,1% en agua, B: ACN, Gradiente (tiempo /% B) : 0/30, 2/40, 10/80 y velocidad de flujo: 20 ml/min] para proporcionar 8 mg del compuesto del título.

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,51-8,49 (2H, m), 7,40-7,30 (1H, m), 7,20-7,12 (1H, m), 6,956,85 (2H, m), 6,46-6,40 (1H, bs), 5,20-5,15 (1H, d,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 3,92-3,85 (1H, m), 3,50-3,42 (1H, m), 3,18-3,10 (1H, m), 2,50-2,41 (1H, m), 2,10-1,85 (3H, m), 1,14-1,02 (4H, m).

MS(ESI): m/z 446,8 (M + H).

**Ejemplo-6: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida**

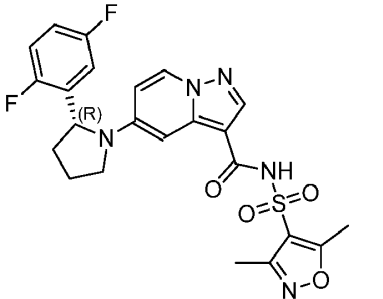
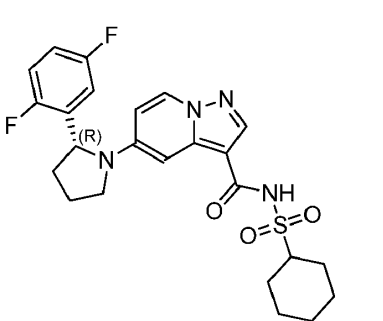
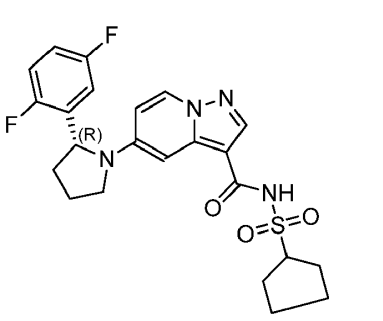
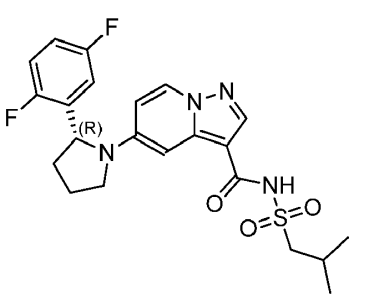
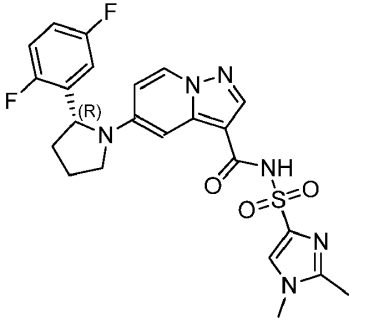
35 El compuesto del título se preparó por el método de acoplamiento similar como se menciona en el Ejemplo-2, utilizando metanosulfonamida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: 19 x 150 x 5um, Xbridge, C-18 (núm. 22), Fase Móvil-A: TFA al 0,1% en agua, B: ACN, gradiente (tiempo/%B): 0/40, 2/40, 7/60 y velocidad de flujo: 15 ml/min] para proporcionar 16 mg del compuesto del título.

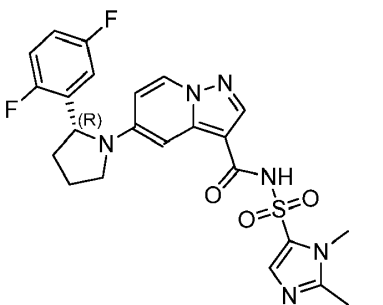
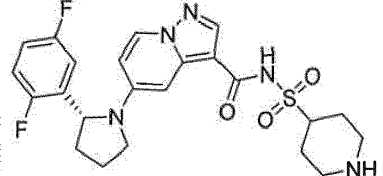
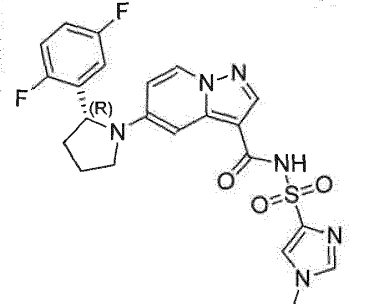
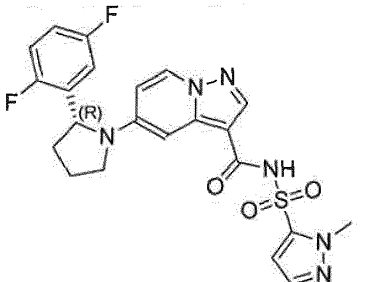
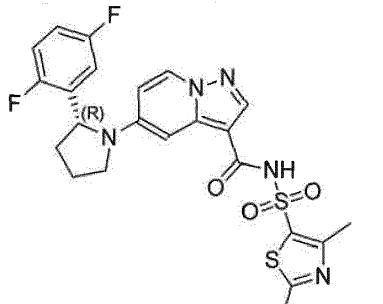
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,54-8,46 (2H, m), 7,38-7,30 (1H, m), 7,20-7,12 (1H, m), 6,96-6,64 (2H, m), 6,48-6,40 (1H, bs), 5,17- 5,16 (1H, d,  $J= 8,4\text{Hz}$ ), 3,89-7,81 (1H, t), 3,50-3,40 (1H, m), 3,33 (3H, s), 2,50-2,45 (1H, m), 2,10-1,88 (3H, m).

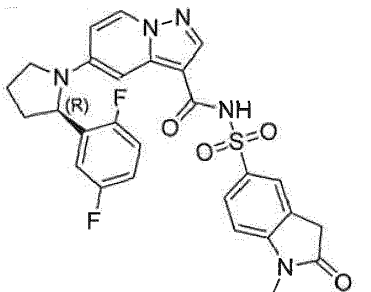
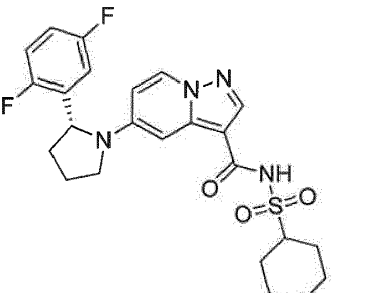
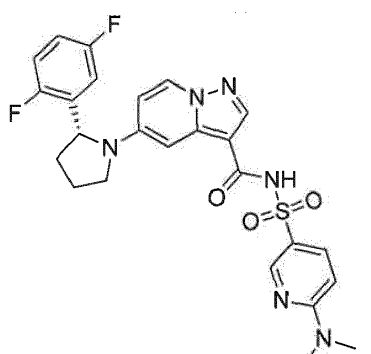
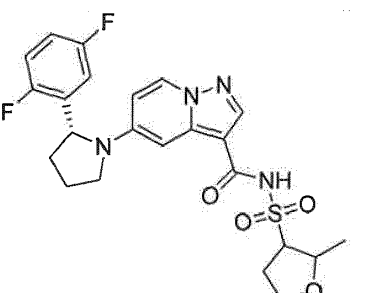
MS(ESI): m/z 421,2 (M + H).

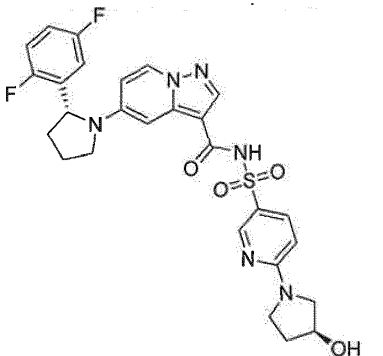
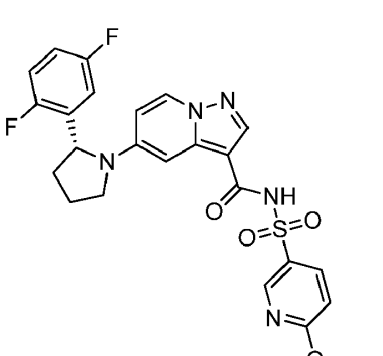
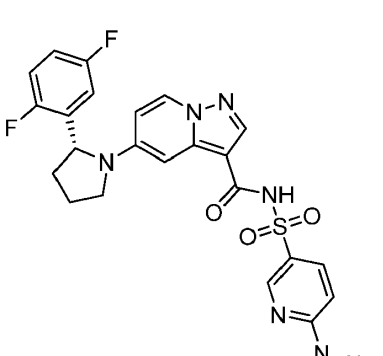
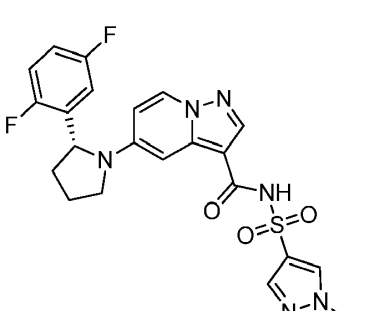
- 5 El Ejemplo 7 al Ejemplo 41 se sintetizaron siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al del Ejemplo 2, excepto que se utilizó sulfonamida apropiada en lugar de terc-butilsulfonamida para proporcionar el producto deseado.

Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
7		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 449,3
8		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 568,2
9		(R)-N-((3-cianofenil)sulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 522,2
10		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(propilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 449,1

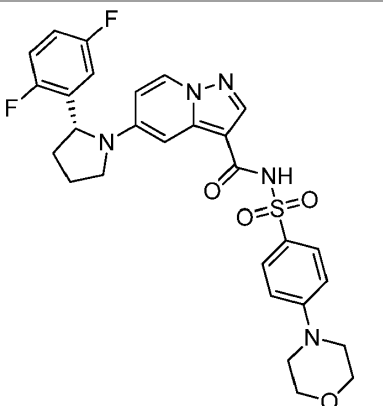
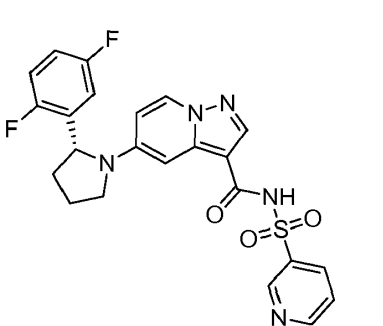
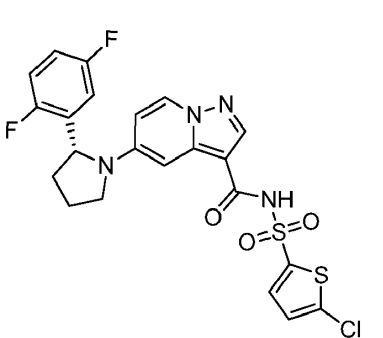
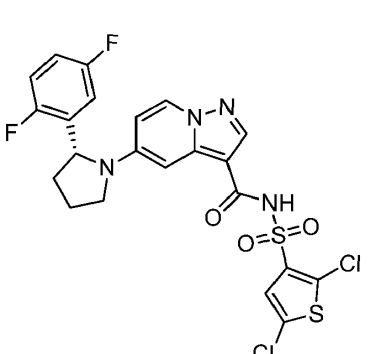
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
11		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((3, dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	5- m/z 502,2
12		(R)-N-(ciclohexilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 489,3
13		(R)-N-(ciclopentilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 475,1
14		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isobutil sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 463,1
15		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 501,1

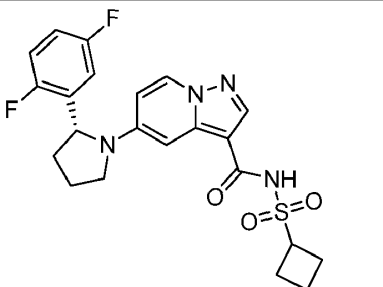
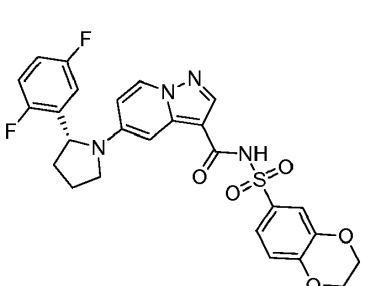
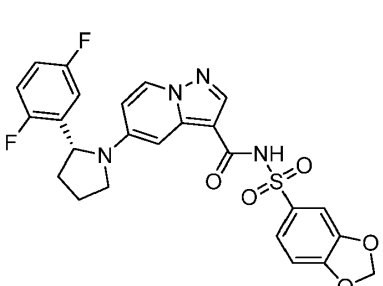
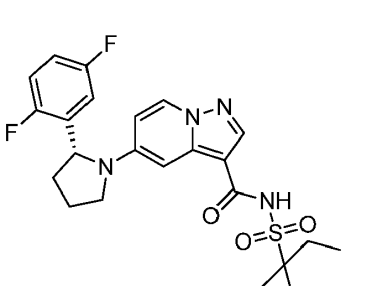
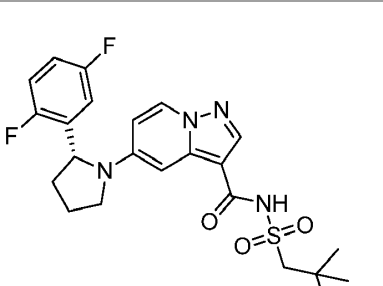
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
16		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 501,1
17		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-4-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 490,1
18		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 487,3
19		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 487,4
20		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2, dimetiltiazol-5-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	4- m/z 518,0

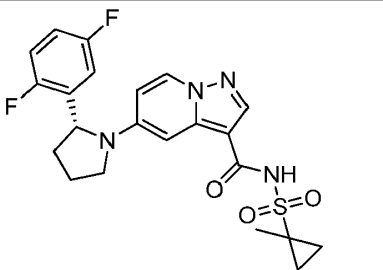
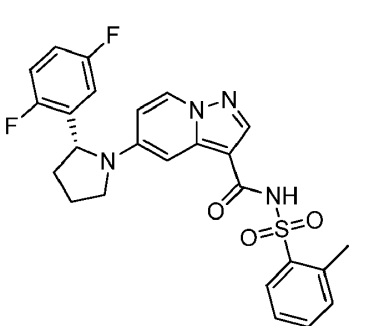
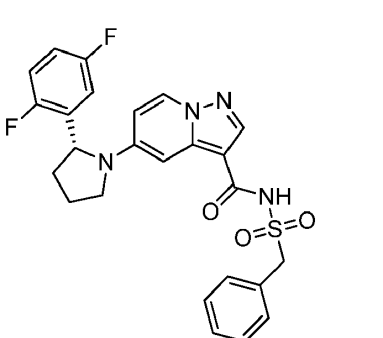
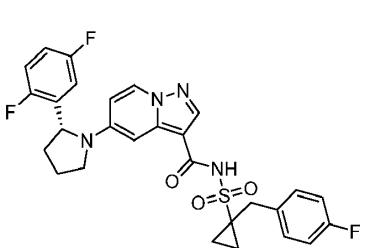
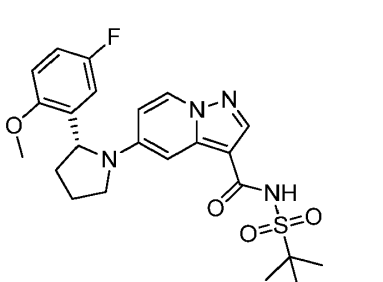
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
21		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-2-oxoindolin-5-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 552,1
22		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 491,2
23		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 527,1
24		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2-metiltetrahydrofuran-3-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 491,1

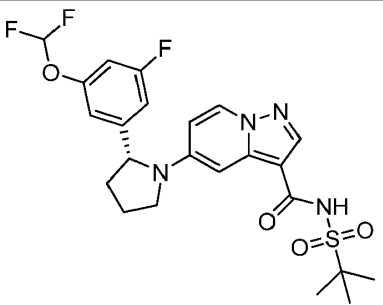
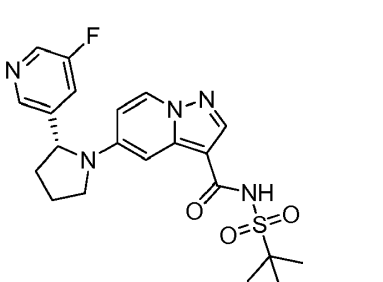
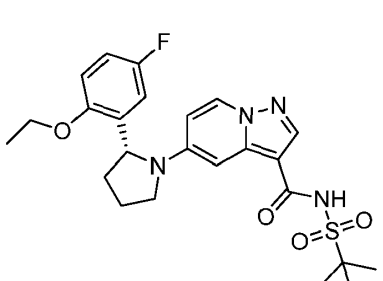
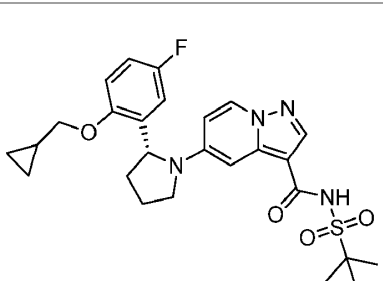
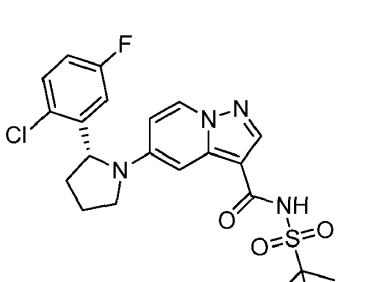
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
25		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-((S)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 569,1
26		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-metoxi)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 514,1
27		(R)-N-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 551,2
28		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 487,1

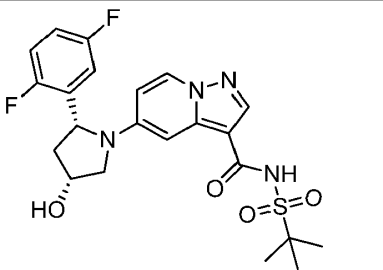
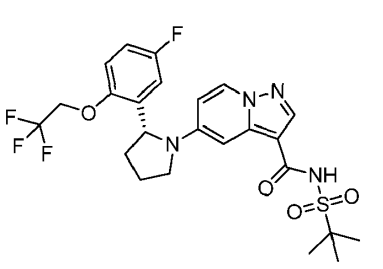
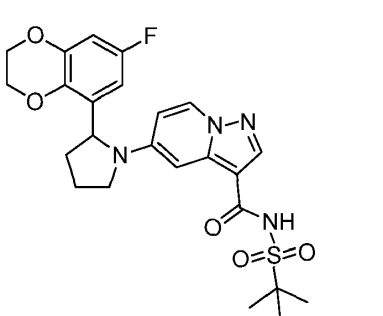
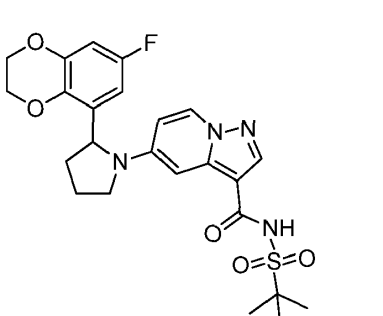
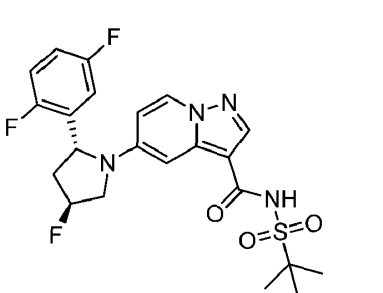


Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
29		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-morfolinofenil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 568,0
30		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 484,1
31		(R)-N-((5-clorotiofen-2-il)sulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 523,0
32		(R)-N-((2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 556,7

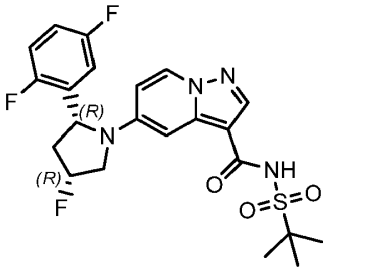
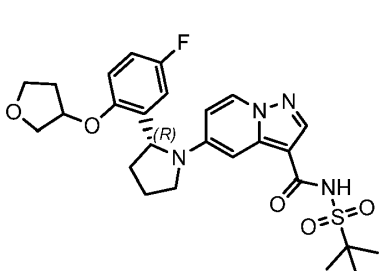
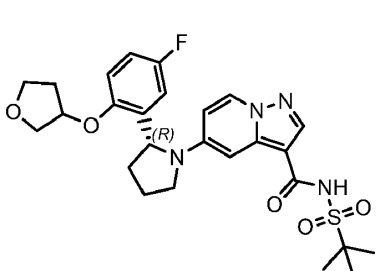
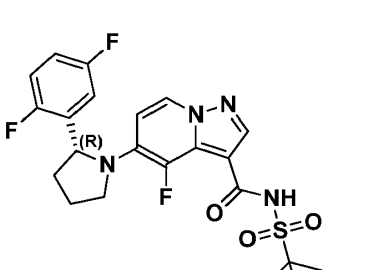
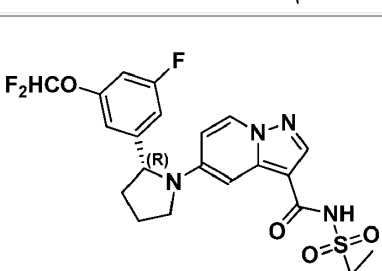
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
33		(R)-N-(ciclobutilsulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 461,1
34		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 541,1
35		(R)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilsulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 527,1
36		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-etilciclopropil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 475,4
37		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(neopentilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 477,4

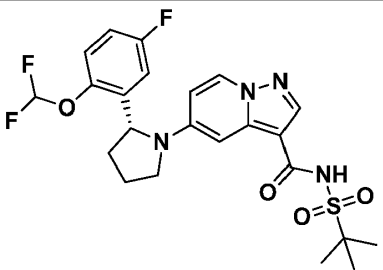
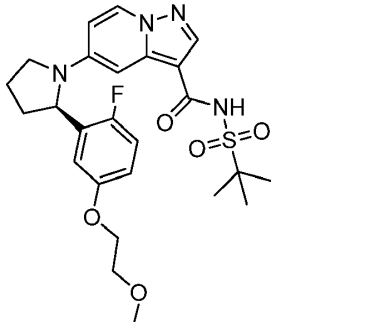
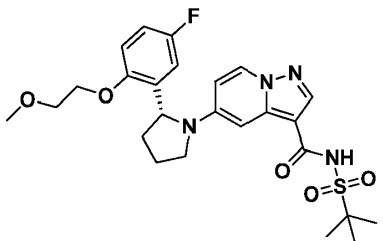
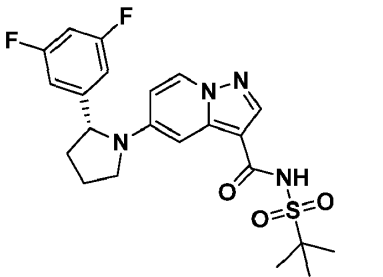
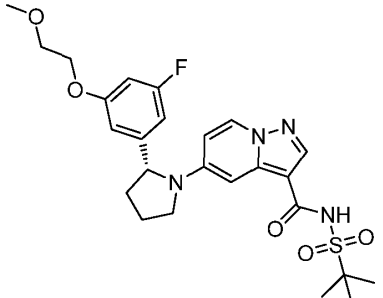
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
38		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 461,1
39		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 498,05
40		(R)-N-(bencilsulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 497,2
41		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-(4-fluorobencil)ciclopropil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 555,4
42		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 475,0

Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
43		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 510,9
44		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 446,1
45		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 488,9
46		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 514,8
47		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 479,1

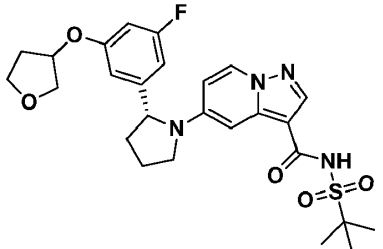
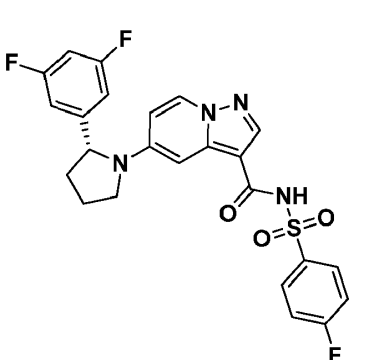
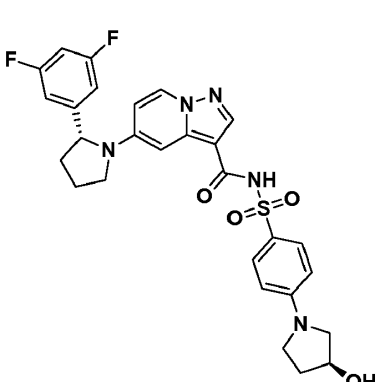
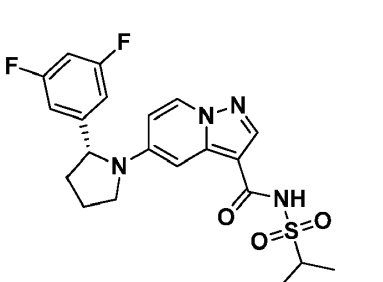
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
48		N-(terc-butilsulfonyl)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 478,9
49		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 542,7
50 (Isómero I)		N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 503,4
51 (Isómero II)		N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	
52 (Isómero I)		N-(terc-butilsulfonyl)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 481,2

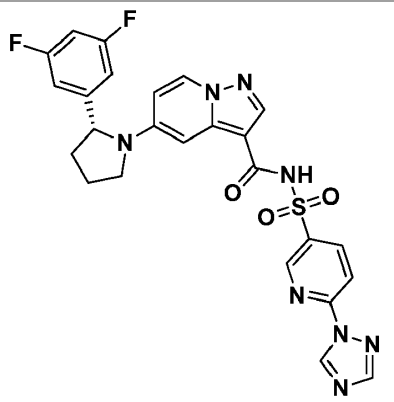
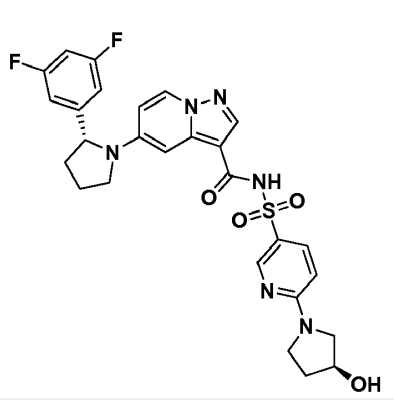
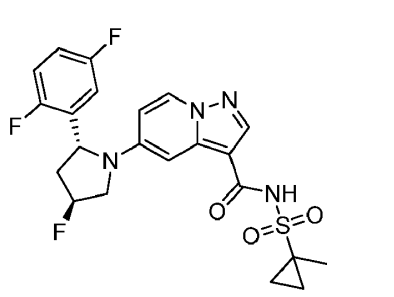
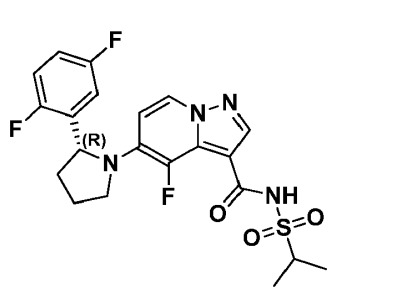
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
53 (Isómero II)		N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 481,3
54		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(4,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 539,1
55 (Isómero I)		(S)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 499,25
56 (Isómero II):		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 499,45
57		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 507,1

Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
58		N-(terc-butilsulfonyl)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 481,1
59		N-(terc-butilsulfonyl)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 531,6
60:		N-(terc-butilsulfonyl)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 531,6
61		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 481,1
62		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 529,1

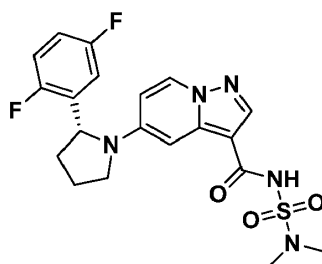
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
63		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 511,1
64		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 519,2
65		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 519,1
66		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 463,1
67		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 519,2



Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
68		N-(terc-butilsulfonyl)-5-((2R)-2-(3-fluoro-5-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 531,2
69		(R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 501
70		5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 568,1
71		(R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 449,1

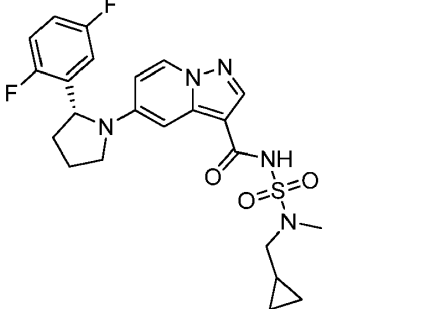
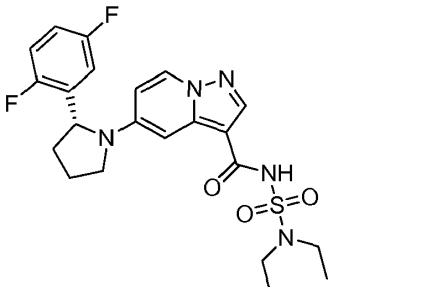
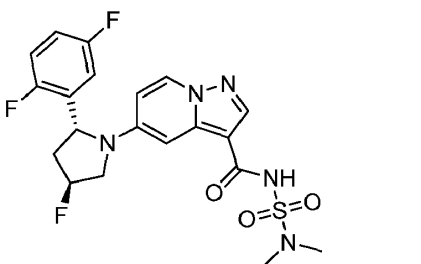
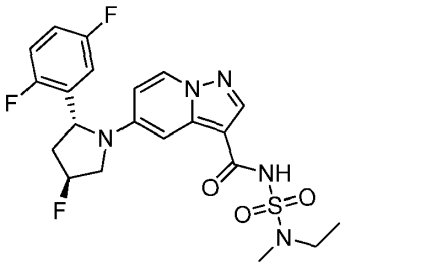
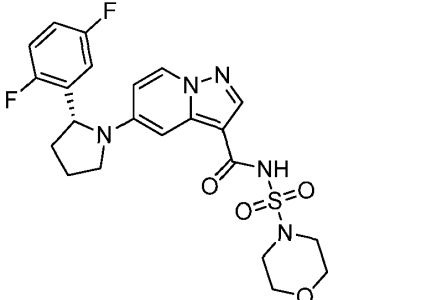
Núm. de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	MS(ESI) M + H
72		(R)-N-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)piridin-3-yl)sulfonyl)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 551,1
73		5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-yl)-N-((6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-yl)piridin-3-yl)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 568,9
74		5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-yl)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 479,1
75		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-yl)-4-fluoro-N-(isopropilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 467,2

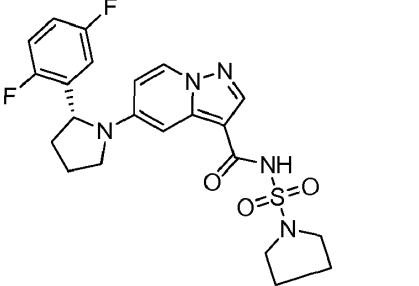
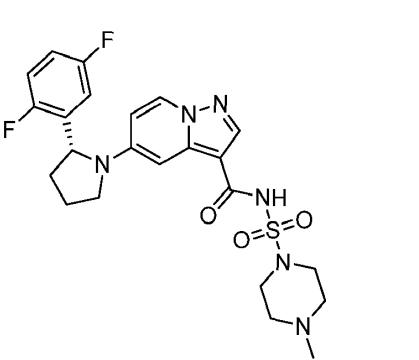
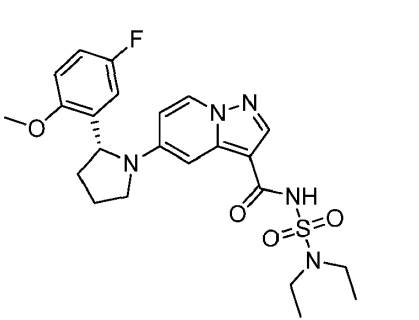
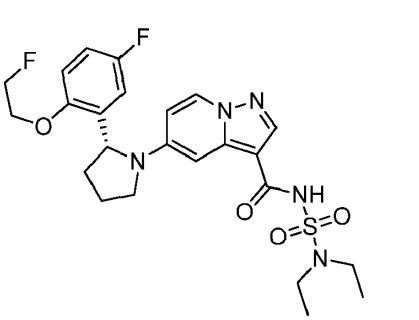
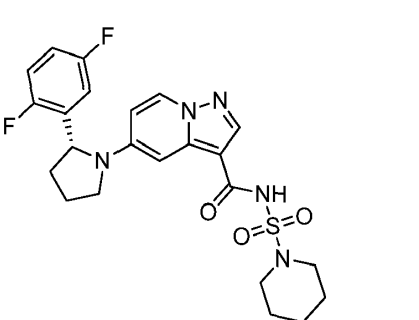
**Ejemplo-76: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-yl)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida**

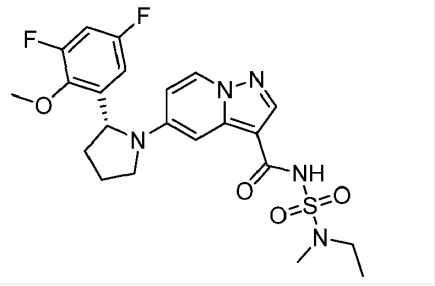
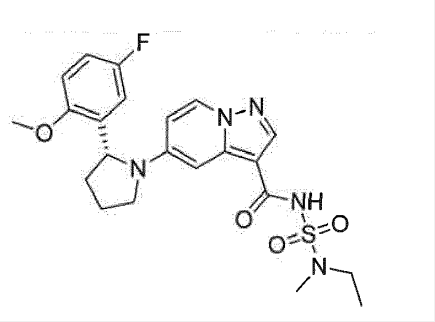
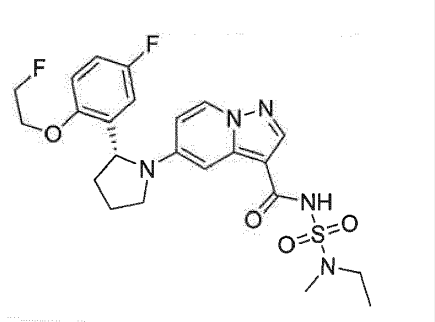
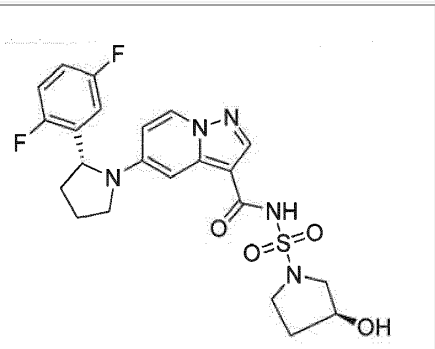
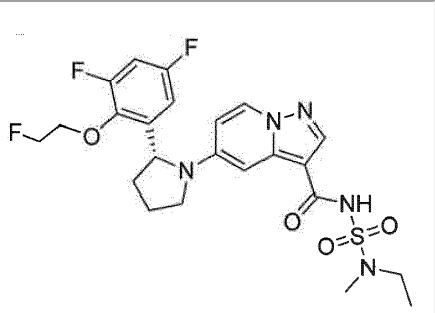


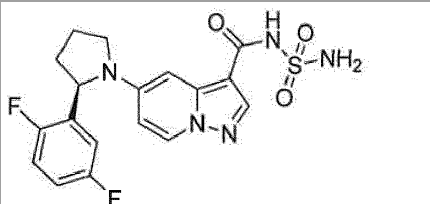
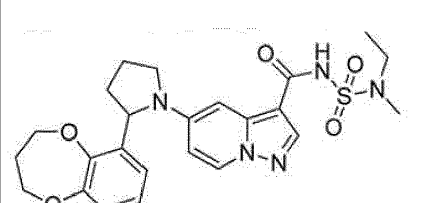
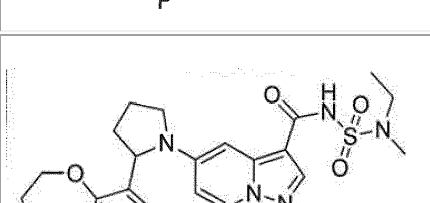
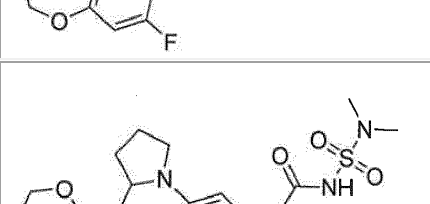
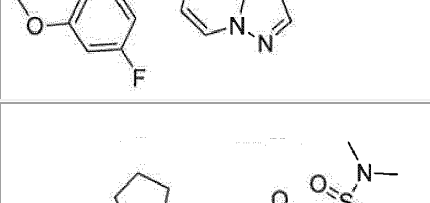
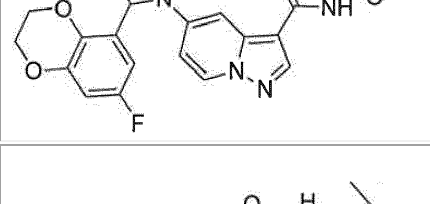
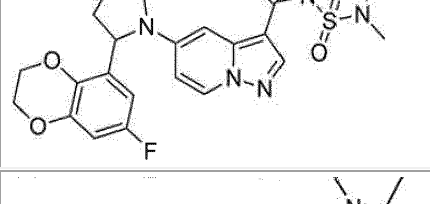
- 5 A una solución agitada de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (0,1 g, 0,29 mmoles) en DCM (20 ml), se le añadió EDCI (0,084 g, 0,43 mmoles) seguido de DMAP (0,18 g, 1,4 mmoles) y se continuó agitando a 28°C durante 16 horas. A la reacción anterior se le añadió 1,1-dimetilsulfamida (0,09 g, 0,69 mmoles), se continuó agitando a 28°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución saturada de KHSO<sub>4</sub> seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El crudo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (AG/AD/PP/C<sub>18</sub>-25/033, Velocidad de flujo: 20 ml/min., Fase móvil: TFA al 0,1% en agua (A) : ACN (B), Gradiente -
- 10 Tiempo: %B = 0 : 20, 2 : 30, 10 : 70) para producir (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color rosa pálido. MS(ESI): m/z 450,3 (M + H). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11,2 (1H, s), 8,6-8,4 (2H, m), 7,2-7,1 (1H, m), 7,1-7,05 (1H, m), 7,0-6,8 (2H, m), 6,5-6,3 (1H, d), 5,25-5,08 (1H, d), 3,95-3,75 (1H, m), 3,55-3,4 (1H, m), 2,84 (6H, s), 2,15- 2,85 (3H, m).
- 15 Después las acilsulfamidas del Ejemplo 77 al Ejemplo 116 se sintetizaron mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 76.

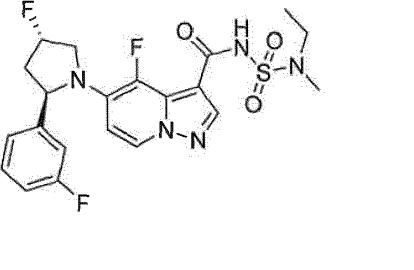
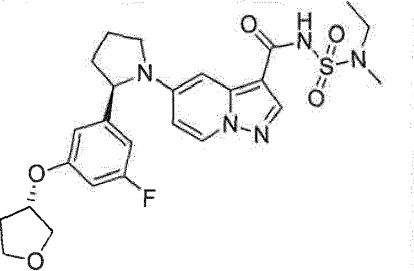
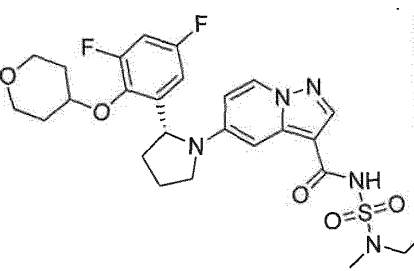
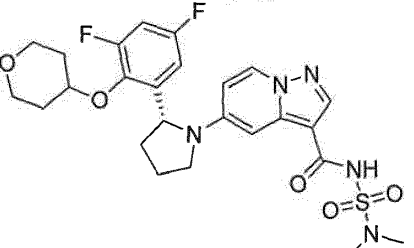
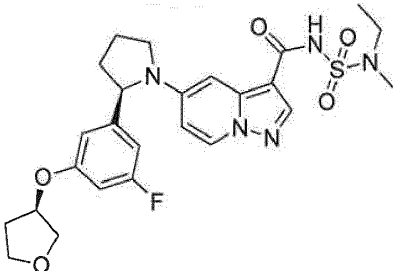
Ejemplo 77		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 463,8
78		5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 468,1
79		5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 482,1

<p>80</p>		<p>(R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 490,6</p>
<p>81</p>		<p>(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 478,1</p>
<p>82</p>		<p>5-((2R,4S)-2-(2,5-difluoro fenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 468,1</p>
<p>83</p>		<p>5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 482,1</p>
<p>84</p>		<p>(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(morfolino sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 492,1</p>

85		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(pirrolidin-1-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 476,3
86		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 505,2
87		(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 490,1
88		(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoksi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 522,55
89		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-1-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 490,5

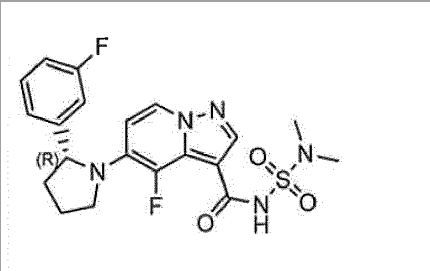
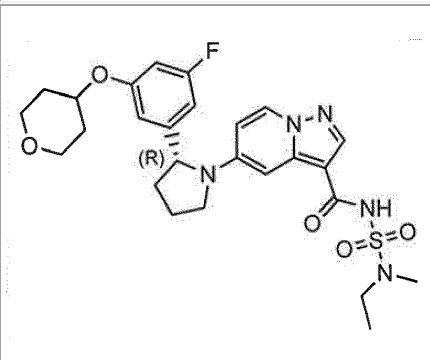
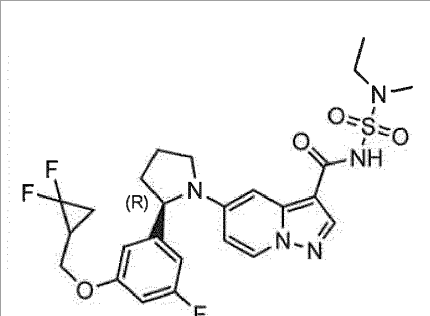
<p>90</p> 	<p>(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 494,5</p>
<p>91</p> 	<p>(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 476,55</p>
<p>92</p> 	<p>(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 508,6</p>
<p>93</p> 	<p>5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 492,3</p>
<p>94</p> 	<p>(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 525,8</p>

95		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoil pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 422,3
96		N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I)	m/z 518,2
97		N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero II)	m/z 518,2
98		N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I)	m/z 490,2
99		N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero II)	m/z 489,8
100		N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I)	m/z 504,1
101		N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero II)	m/z 504,1

<p>102</p>		<p>N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 481,8</p>
<p>103</p>		<p>N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oksi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 532,4</p>
<p>104</p>		<p>(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 564,2</p>
<p>105</p>		<p>(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)fenil)pirrolidin-1-il)-N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 549,8</p>
<p>106</p>		<p>N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oksi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>	<p>m/z 532,4</p>

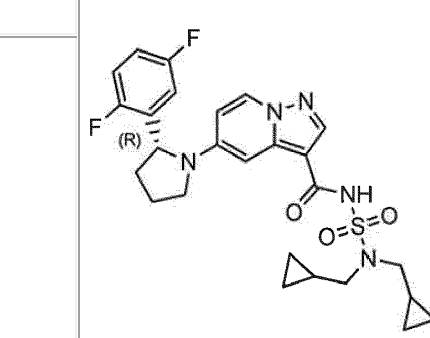
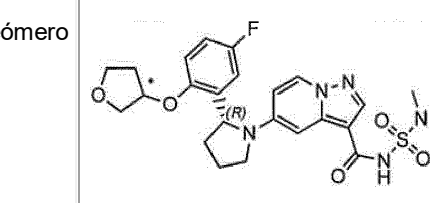


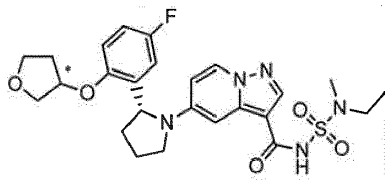
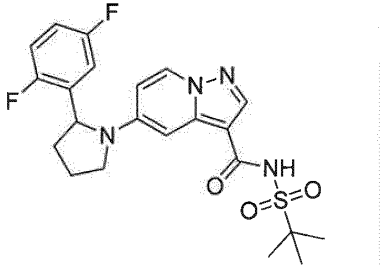
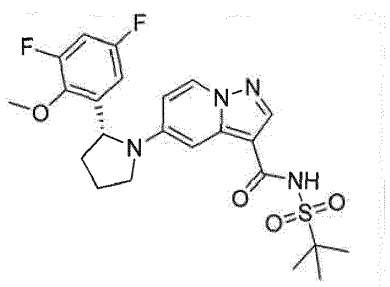
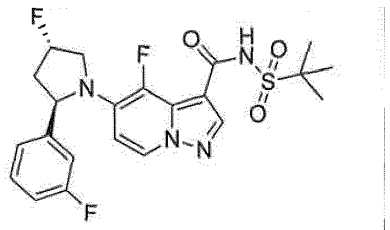
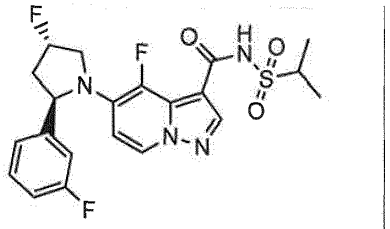
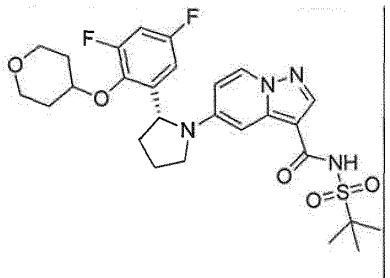
107		4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 539,7
108		N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero 1)	m/z 503,8
109		N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-ilo)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero 2)	m/z 504,1
110		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 491,8
111		(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 464,2
112		(R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 450,1

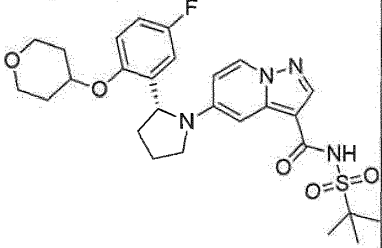
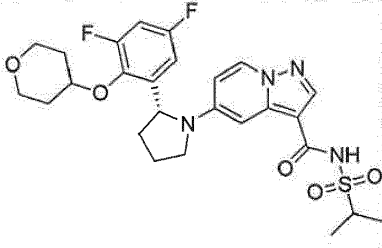
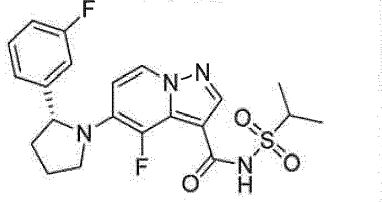
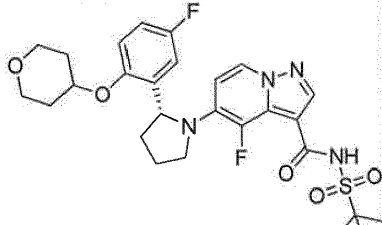
113		(R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 450,1
114		(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 546,2
115		5-((2R)-2-(3-((2,2-difluoro-ciclopropil)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 552,40

Los Ejemplos 116 a 127 se sintetizaron siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 2, excepto que se utilizó una contraparte ácida apropiada en el lugar de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico y se utilizaron la sulfonamidas de apropiadas en lugar de t-butilsulfonamida para proporcionar el producto deseado.

5

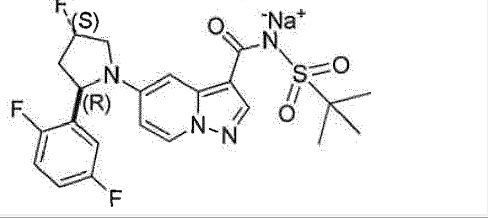
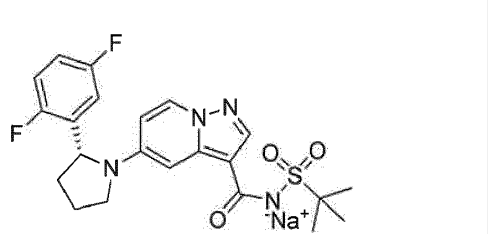
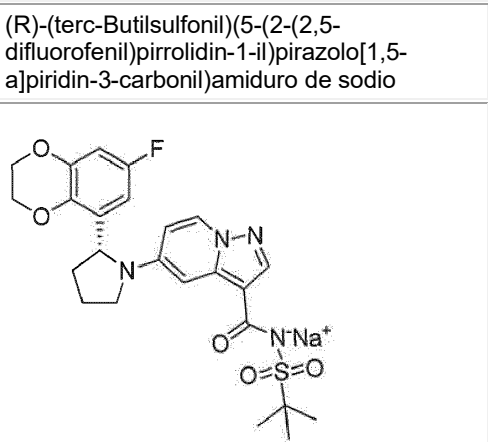
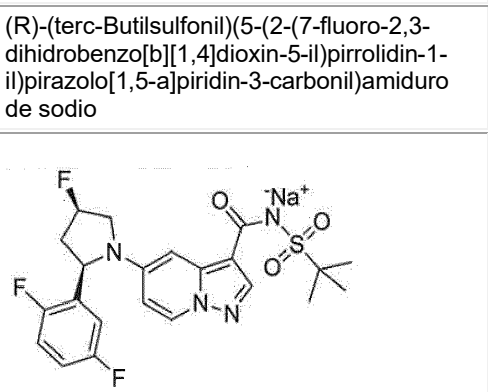
Ejemplo			
116		(R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 529,8
117 (Diastereómero I)		N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 532,1

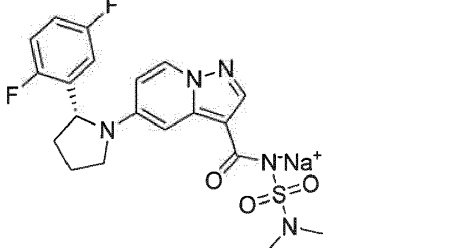
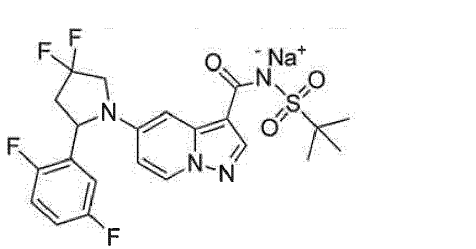
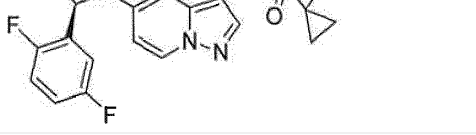
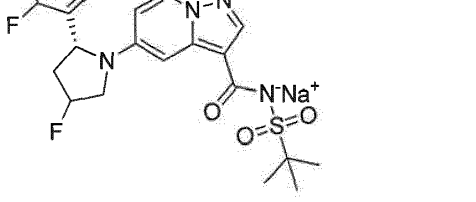
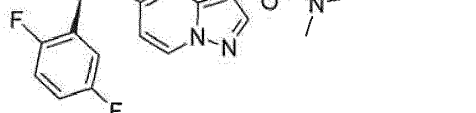
118 (Diastereómero II)		N-(N-etil-N-metilsulfamoi)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 532,2
119		N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Mezcla racémica)	
120		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 493,3
121		N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 481,05
122		4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 467,2
123		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 563,50

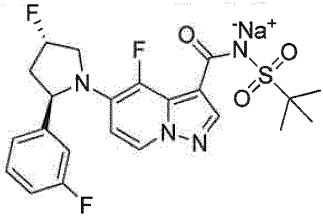
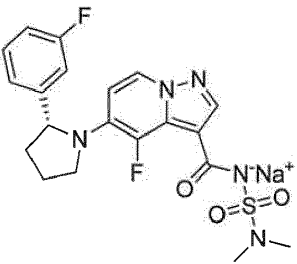
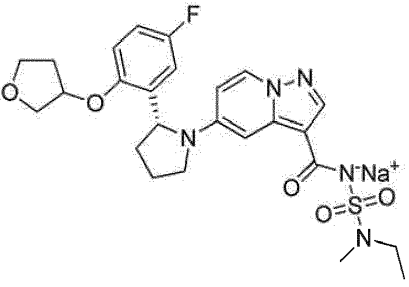
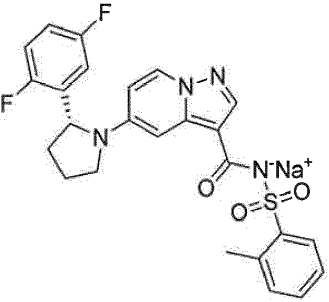
124		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 545,50
125		(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 549,2
126		(R)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 449,2
127		(R)-N-(terc-butilsulfonyl)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida	m/z 532,2

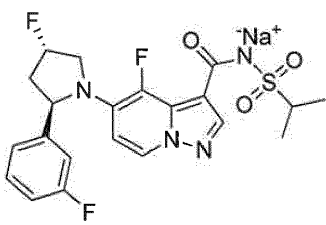
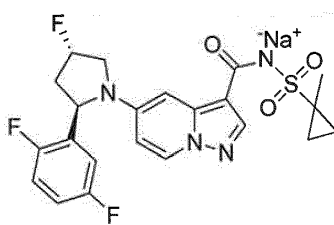
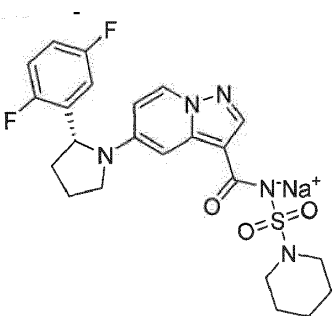
**Procedimiento general para la síntesis de sales:**

- 5 Los ejemplos 1-127 anteriores se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable al reaccionar con una sal adecuada, haciendo reaccionar una solución del compuesto (1-127) con la sal adecuada. Por ejemplo, una solución del compuesto de (1-127) (1 eq) en hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o hidróxido de calcio (1M, 1 eq.) se puede añadir gota a gota y agitar durante 1 h a 25°C-100°C. La mezcla de reacción se debe enfriar y filtrar y el producto se debe concentrar para obtener la sal requerida como un compuesto en forma de polvo de color blanco.
- 10 Los ejemplos ilustrativos de las sales preparadas se proporcionan a continuación:

Ejemplo		RMN $H^1$ (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.4-8.3 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.2-7.09 (m, 3H), 6.6 (dd, 1H), 5.55-4.9 (d, 1H), 5.3-5.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 1H), 3.8-3.65 (m, 1H), 2.95-2.8 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.25 (s, 9H);
128	 <p>(terc-Butilsulfonil)(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	LCMS(ESI) m/z 481,1
129	 <p>(R)-(terc-Butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	RMN $H^1$ (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,35-8,333 (d, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,32-7,27 (m, 1 H), 7,15-7,10 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H) , 6,84- 6,79 (m, 1H), 6,28 - 6,26 (dd, 1H), 5,07 - 5,05 (dd, 1H), 3,80 -3,76 (m, 1H), 3,40 -3,38 (m, 1H), 2,46 - 2,42 ( m, 1H), 2,04- 2,02 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,25 (s, 9H);
130	 <p>(R)-(terc-Butilsulfonil)(5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	RMN $H^1$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8,31-8,29 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,66-6,62 (1H, dd), 6,25-6,22 (1H, dd), 6,13-6,12 (1H, m), 5,01-4,99 (1H, d), 4,38-4,28 (4H, m), 3,72-3,68 (1H, t), 2,36-2,31 (1H, m), 2,02-1,99 (1H, m), 1,93-1,87 (2H, m), 1,28 (9H, s);
131	 <p>(terc-Butilsulfonil)(5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	RMN $H^1$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8,42-8,40 (1H, d), 8,00-7,90 (1H, s), 7,3 0-7,29 (1H, dt), 7,17-7,09 (1H, m) 7,04 (1H, s), 6,82-6,80 ( 1H, m), 6,40 - 6,30 (1H, d), 5,59 - 5,46 (1H, m), 5,19 - 5,16 (1H, d), 4,03- 4,96 (1H, m), 3,85-3,73 (1H, m), 2,88 - 2,66 (1H, m), 2,32- 2,24 (1H, m), 1,22 (9H, s);
131	<p>(terc-Butilsulfonil)(5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	MS(ESI): m/z 481,5

132		<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,35-8,33 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,33-7,27 (1H, m), 7,15-7,10 (1H, m), 7,06 (1H, s), 6,85-6,81 (1H, m), 6,31-6,29 (1H, d), 5,06-5,04 (1H, d), 3,83-3,79 (1H, t), 3,44-3,38 (1H, q), 2,06-2,02 (1H, m), 1,93-1,85 (2H, m);</p>
	<p>(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amiduro de sodio</p>	<p>MS(ESI): m/z 449,8</p>
133		<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,44-8,42 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,36-7,30 (1H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 7,05-7,04 (1H, d), 7,00-6,95 (1H, m), 6,37 - 6,35 (1H, dd), 5,35- 5,32 (1H, d), 4,25- 4,23 (1H, m), 3,98 -3,93 (1H, m), 1,21 (9H, s);</p>
	<p>(terc-Butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	<p>MS(ESI): m/z 499,1</p>
134		<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,32-8,30 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,32-7,26 (1H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 6,22-6,21 (1H, d), 5,11-5,09 (1H, d), 3,79-3,78 (1H, m), 2,04-1,88 (3H, m), 1,14 (2H, m), 0,50 (2H, m); MS(ESI): m/z 461,8</p>
	<p>(R)-(5-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)((1-metilciclopropil)sulfonil)amiduro de sodio</p>	
135		<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,42-8,40 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,33-7,27 (1H, m), 7,15-7,10 (1H, m), 7,05 (1H, s), 6,84-6,81 (1H, m), 6,36 - 6,35 (1H, d), 5,59 - 5,46 (1H, m), 5,18 - 5,16 (1H, d), 4,06 -3,96 (1H, m), 3,85-3,73 (1H, dd), 2,91- 2,76 (1H, m), 2,32-2,25 (1H, m), 1,22 (9H, s); MS(ESI): m/z 480,8</p>
	<p>(terc-Butilsulfonil)(5-((2R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	
136		<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,35-8,34 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,31-7,25 (1H, m), 7,16-7,13 (2H, m), 7,10-7,04 (1H, m), 6,34-6,32 (1H, dd), 5,56-5,43 (1H, m), 5,23-5,18 (1H, t), 4,16-4,03 (1H, m), 3,81-3,72 (1H, m), 2,92-2,81 (1H, m), 2,52- 2,44 (6H, s), 2,17 - 2,11 (1H, m);</p>

	(5-((2R,4S)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amiduro de sodio	MS(ESI): m/z 468,8
137	 <p>(terc-Butilsulfonil)(4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,77-8,75 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,34-7,28 (2H, m), 7,17-7,12 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 5,51-5,38 (1H, m), 5,11-5,07 (1H, m), 4,31-4,18 (1H, m), 3,70-3,62 (1H, m), 2,85-2,76 (1H, m), 2,48-1,99 (1H, m), 1,25 (9H, s);</p> <p>MS(ESI): m/z 481,8</p>
138	 <p>(R)-(N,N-Dimetilsulfamoil)(4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,68-8,66 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,35-7,29 (2H, m), 7,07-6,98 (3H, m), 5,09-5,08 (1H, m), 3,88-3,86 (1H, m), 3,55-3,52 (1H, m), 2,56 (6H, s), 2,00 - 1,89 (2H, m), 1,86 -1,84 (1H, m); MS(ESI): m/z 449,8</p>
139	 <p>(N-etil-N-Metilsulfamoil)(5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio</p>	<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,30-8,29 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,08-7,03 (3H, m), 6,70-6,67 (1H, m), 6,10 (1H, bs), 5,16 (1H, m), 4,99 - 4,97 (1H, m), 3,94-3,88 (2H, m), 3,85-3,73 (3H, m), 3,39 -3,37 (2H, m), 2,98 - 2,92 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,40 - 2,32 (2H, m), 2,28 - 2,23 (1H, m), 2,14- 2,00 (1H, m), 1,86 -1,84 (2H, m), 1,05-1,01 (3H, t);</p>
		MS(ESI): m/z 531,8
140		<p>RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,30-8,29 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,90-7,80 (1H, d), 7,40-7,03 (7H, m), 6,90-81 (1H, m), 6,18 (1H, bs), 5,10 - 5,05 (1H, m), 3,74-3,70 (2H, m), 2,01-1,89 (4H, m);</p>

	(R)-(5-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(o-tolilsulfonil)amiduro de sodio	MS(ESI): m/z 497,1
141	 (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(isopropilsulfonil)amiduro de sodio	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,76-8,74 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,51-7,49 (1H, d), 7,32 (2H, bs), 7,24-7,22 (1H, d), 7,03-7,00 (1H, m), 5,52-5,39 (1H, m), 5,02-4,98 (1H, m), 4,38-4,24 (1H, m), 3,71-3,63 (1H, m), 3,50-3,42 (1H, m), 2,80-2,73 (1H, m), 2,17 - 2,06 (1H, m), 1,15-1,11 (6H, d);
142	 (5-((2R,4S)-2-(2,5-Difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)((1-metilciclopropil)sulfonil)amiduro de sodio	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,33-8,31 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,30-7,25 (1H, m), 7,16-7,11 (3H, m), 6,28-6,27 (1H, d), 5,58-5,44 (1H, m), 5,25-5,21 (1H, t), 4,15-4,04 (1H, m), 3,79-3,71 (1H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,92-2,12 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,16 (2H, m), 0,51 (2H, m);
	SRA	MS(ESI): m/z 479,40
143	 (R)-(5-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(piperidin-1-ilsulfonil)amiduro de sodio	RMN H <sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,30-8,28 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,33-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, bs), 7,16-7,10 (1H, m), 6,89-6,85 (1H, m), 6,15-6,14 (1H, d), 5,13-5,11 (1H, d), 3,82-3,79 (1H, t), 3,44-3,38 (1H, q), 3,02 (4H, t), 2,04-1,89 (3H, m), 1,53-1,51 (4H, m), 1,43-1,42 (2H, m); MS(ESI): m/z 489,8

### Ejemplo-144

#### Determinación de la actividad inhibidora de TrkA *in vitro* utilizando el ensayo TR-FRET

5 Los compuestos se escrutaron en el ensayo TR-FRET con quinasa TrkA. Se utilizaron 5 ng de quinasa TrkA [Upstate, EE.UU.] para el ensayo. El compuesto se incubó con la quinasa durante 30 minutos a 20-35°C. Después de la incubación, se añadió la mezcla de sustrato [Ultra light poly GT 40 nM (Perkin Elmer, EE.UU.) y ATP 500 μM]. La reacción anterior se detuvo mediante la adición de EDTA 40 mM al cabo de 30 minutos. El anticuerpo antifosfo-

10 tirosina marcado con Eu [Perkin Elmer, EE.UU.] se añadió a 0,5 nM y se midió la emisión de fluorescencia a 615 nm/665 nm [excitación a 340 nm]. Los compuestos se escrutaron inicialmente a concentraciones de 100 nM, 1 pM y 10 pM. Los compuestos potentes con >25% de inhibición a 1 μM de TrkA se tomaron para los estudios de respuesta a dosis completa. La concentración final de DMSO en el ensayo fue de 1%. Para la determinación de CI<sub>50</sub>, se realizó la dilución seriada a la tercera parte a partir de la solución de partida de DMSO 20 mM. Se transfirieron 2 μl

15 de estos a los pocillos de prueba que contenían 20 μl de mezcla de reacción [volumen de reacción total 22 μl]. La



fluorescencia se midió en Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3. La  $CI_{50}$  se determinó ajustando los datos de respuesta a la dosis a una ecuación de ajuste de curva sigmoidea utilizando el soporte lógico GraphPad Prism versión 5.

- 5 Usando este protocolo, se encontró que algunos de los compuestos descritos en la presente memoria y adicionalmente ejemplificados anteriormente, exhiben un efecto inhibitorio sobre TrkA (Tabla 2).

Los Ejemplos 2, 7, 8, 9, 10, 25, 31, 39, 40, 41, 52, 57, 59, 65, 70, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 128, 132, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142 y 143, tal como se describen en la presente memoria, exhibieron valores de  $CI_{50}$  in vitro de inhibición de TrkA menores o iguales a aproximadamente 50 nM;  
 10 Los ejemplos 4, 26, 34, 35, 38, 44, 45, 46, 47, 60, 63 y 134, tal como se describen en la presente memoria, exhibieron valores de  $CI_{50}$  in vitro de inhibición de TrkA entre aproximadamente 50 nm y aproximadamente 100 nM;  
 Los Ejemplos 1, 3, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 32, 33, 36, 37, 43, 49, 50, 54, 56, 61, 62, 66, 71, 72, 75, 86, 93, 130 y 133, tal como se describen en la presente memoria, exhibieron valores de  $CI_{50}$  in vitro de inhibición de TrkA entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 500 nm;  
 15 Los Ejemplos 15, 21, 30, 48, 58, 67, 68, 69 y 131, tal como se describen en la presente memoria, exhibieron valores de  $CI_{50}$  in vitro de inhibición de TrkA entre aproximadamente 500 nm y aproximadamente 1  $\mu$ M;  
 Los ejemplos 16, 17, 18, 51, 53, 55 y 135, tal como se describen en la presente memoria, exhibieron valores de  $CI_{50}$  in vitro de inhibición de TrkA entre aproximadamente 1  $\mu$ M y aproximadamente 10  $\mu$ M.

### 20 Ejemplo 145

#### 25 **Protocolo de Estabilidad: Estabilidad metabólica utilizando Microsomos de Hígado de Rata (RLM) y Microsomos de Hígado Humano (HLM).**

Este ensayo se realizó utilizando microsomas de hígado de rata macho agrupados (preparados internamente según SOP), microsomas de hígado humano agrupados (XENOTECH, Núm. de Lote H0630-1110189). La reacción de 100  $\mu$ l contiene los compuestos a 1  $\mu$ M, 0,3 mg/ml de proteína microsomal y los dos cofactores (NADPH 1 mM) en tampón y la mezcla se incubó en diferentes momentos (0, 15, 30, 45, 60, y 90 minutos). La reacción se detuvo mediante la adición de un volumen igual de patrón interno que contenía acetoneitrilo (Telmesartin). La proteína precipitada se retiró mediante centrifugación y el sobrenadante se analizó mediante el método LC/MS-MS. El porcentaje de compuesto original restante se cuantificó mediante análisis utilizando la siguiente fórmula (% de compuesto original restante = (área máxima en el tiempo x/área máxima en T0) X 100. El aclaramiento intrínseco se calculó utilizando la siguiente fórmula.

$$35 \quad CL_{int,ap} : (0,693/in \text{ vitro } t1/2)(\text{volumen de incubación/mg de proteína microsomal}) \\ (45 \text{ mg de proteína microsomal}(\text{gramo de hígado}) (20^a \text{ g de hígado/kg de peso corporal}))$$

a: Se utilizaron 20 y 45 g de hígado/kg de peso corporal para seres humanos y ratas, respectivamente (Lu C y col., DMD, 2006).

Bioanálisis: se realizó en modo de Seguimiento de Reacción Múltiple (modo negativo) utilizando Applied Biosystems API 4000 acoplado a HPLC de la serie 1100 de Agilent Technologies en una columna de fase inversa (Zorbax Eclipse XDB C<sub>18</sub>, 50 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m). Se utilizó Celecoxib como patrón interno en experimentos tanto in vitro como in vivo. En la fase móvil se utilizó agua ácida monofluorada al 0,05% y acetoneitrilo (10:90) con una velocidad de flujo de 0,6 ml/minuto. El volumen de inyección se mantuvo en 10  $\mu$ l.

Los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 10, 24, 25, 26, 35, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 50, 52, 57, 59, 65, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 91, 97, 102, 106, 107, 123, 122 y 124, tal como se describe en la presente memoria, presentaba una vida media de estabilidad metabólica (en minutos) de >80, mediante el uso de microsomas hepáticos humanos.

### 50 **Ejemplo 147: Ensayo de solubilidad en agua aparente:**

La solución de DMSO 10 mM de los compuestos de ensayo o patrones de referencia se añadieron a solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco pH 7,4 (DPBS) y DMSO en una placa de 96 pocillos profundos para generar una concentración teórica de 200  $\mu$ M. Las soluciones se equilibraron mediante agitación (200 rpm, agitador de placas Ika) durante 16 horas a 25°C. El compuesto no disuelto se retiró mediante centrifugación y el sobrenadante se analizó mediante HPLC-UV. Los ensayos se realizaron por duplicado. La solubilidad en agua se calculó utilizando la ecuación:

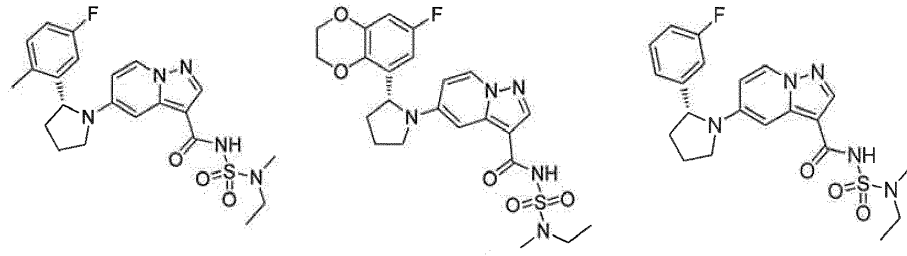
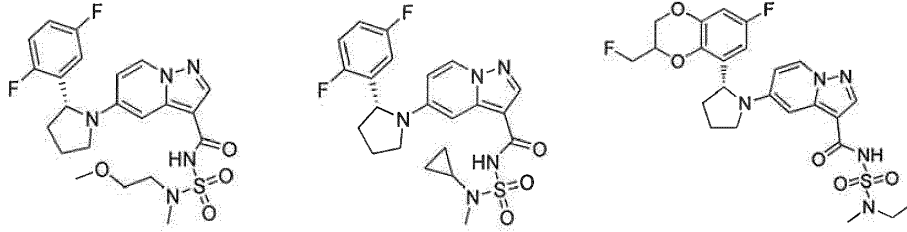
$$60 \quad \text{Solubilidad en agua} = 200 \text{ MXPA}/\text{PA}_{\text{DMSO}}$$

Considerando que  $PA_{\text{PBS}}$  y  $PA_{\text{DMSO}}$  son las áreas de los picos de los análisis del compuesto de prueba en PBS con DMSO al 2% y del compuesto de prueba en DMSO al 100%, respectivamente.

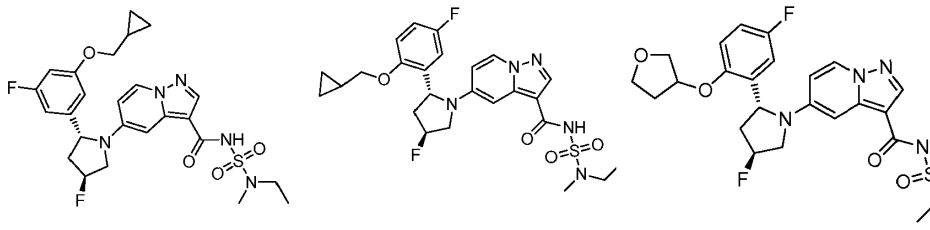
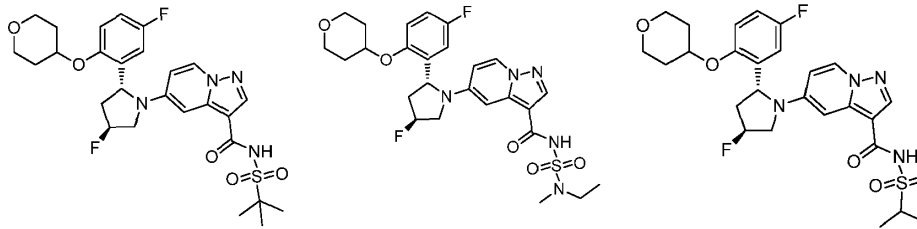
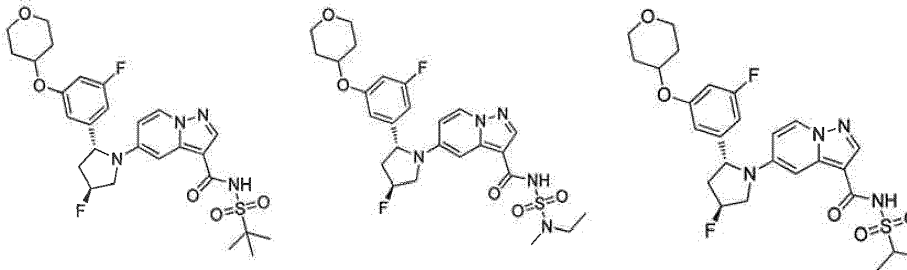
Aunque la presente solicitud se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no se debe interpretar

que está limitada por ello; Por ejemplo, los siguientes compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros también se incluyen en el alcance de la presente solicitud.

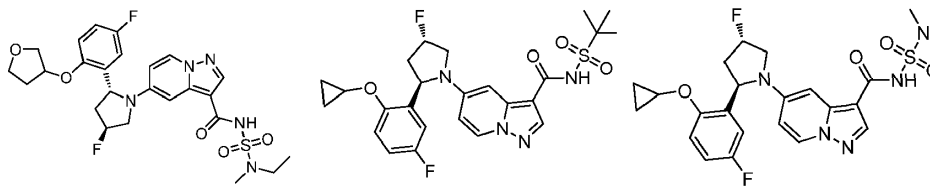
5

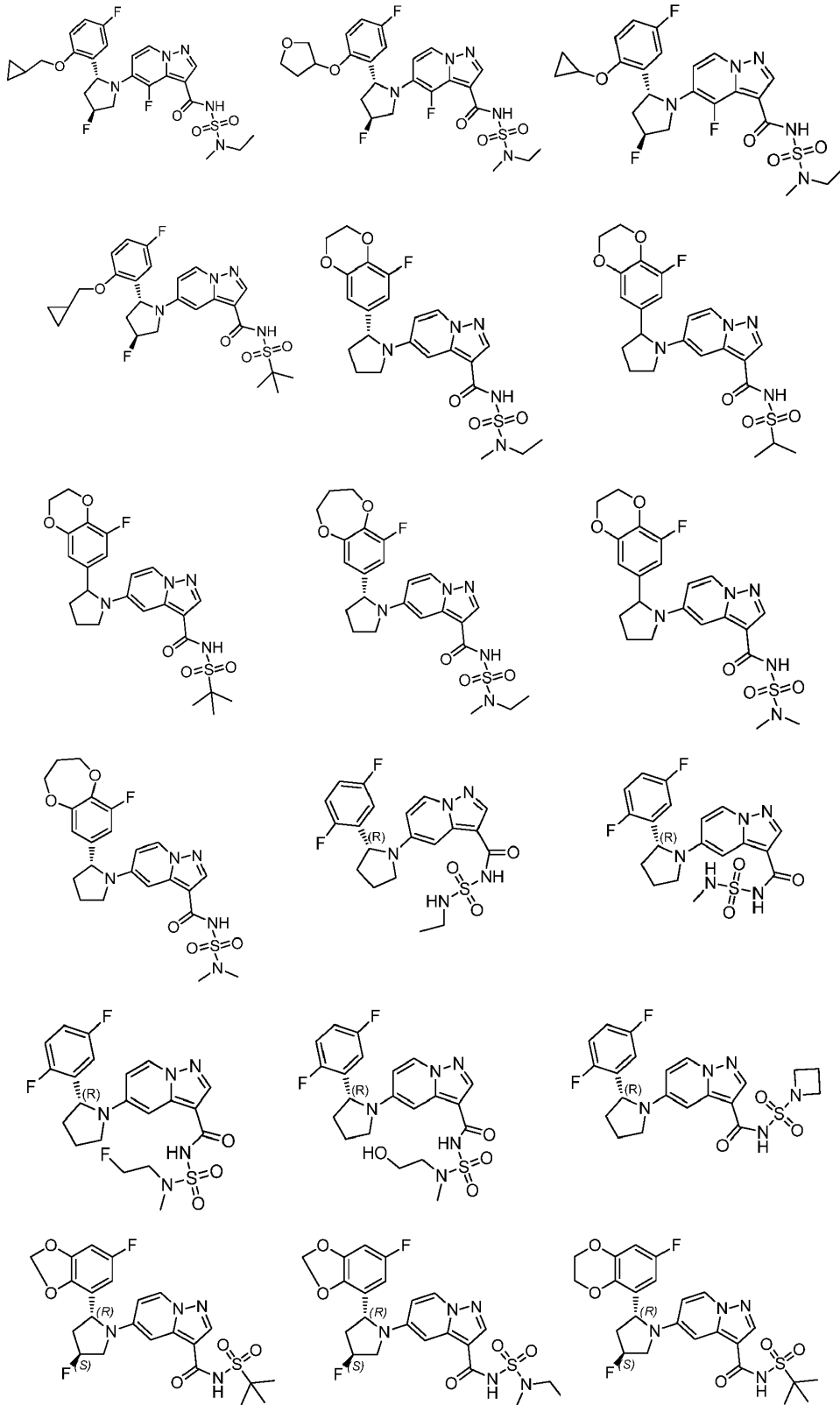


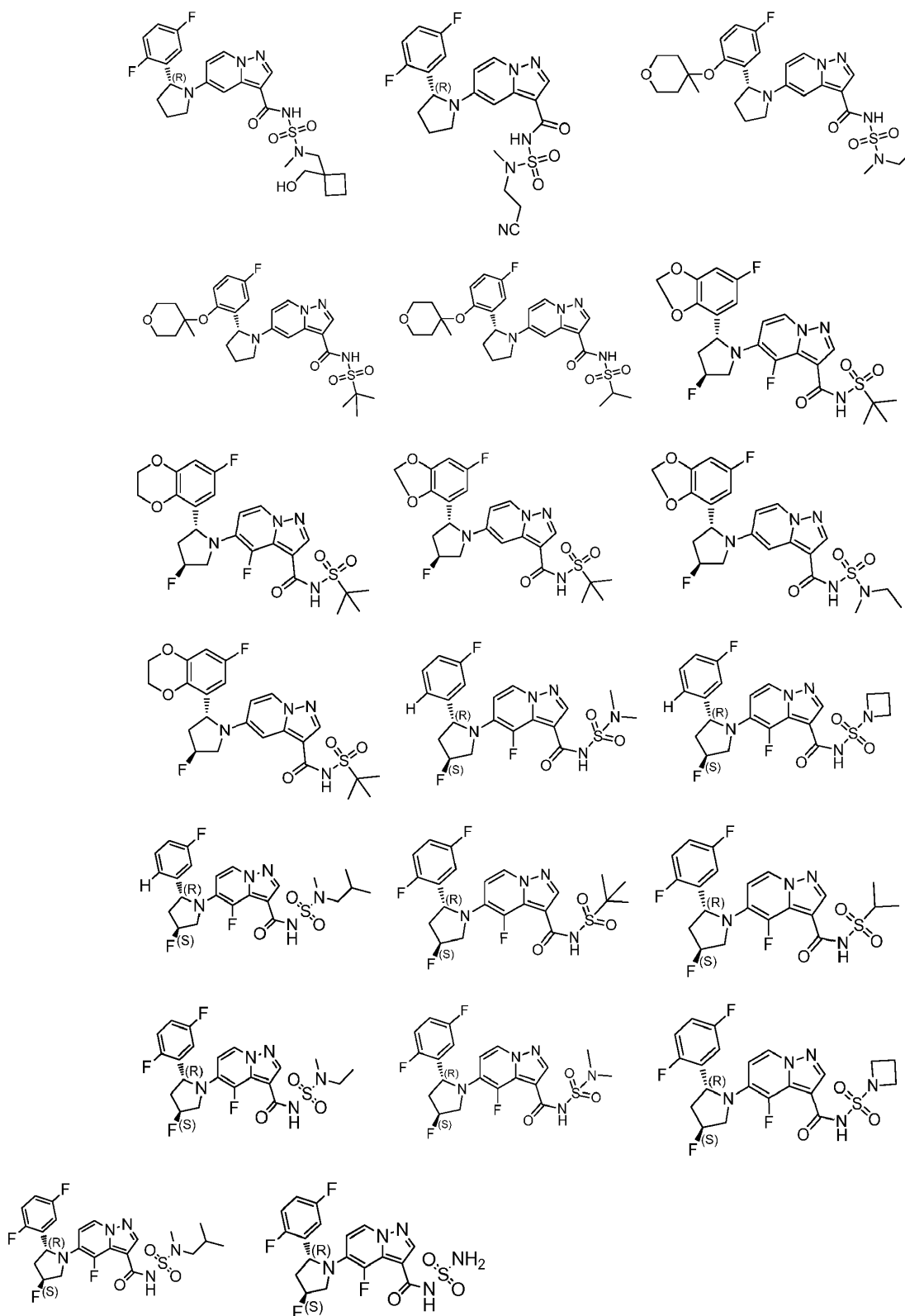
10



15

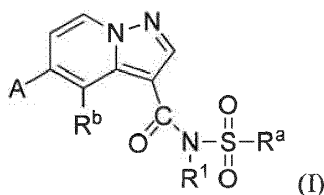






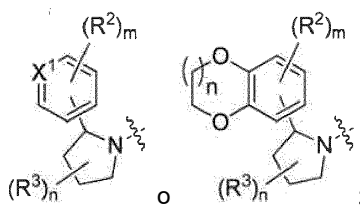
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde

A es



X<sub>1</sub> es CH o N;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos o un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre alquilo, -OR<sup>i</sup> o -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>;

cuando X<sup>1</sup> es CH, opcionalmente dos R<sup>2</sup> presentes en dos átomos de carbono adyacentes se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, -OR<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub> o dos R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un grupo espirocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> anclado a pirrolidina; o dos R<sup>3</sup> cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes forman un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> fusionado a la pirrolidina;

R<sup>a</sup> se selecciona entre

(i) un grupo seleccionado entre -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituidos en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, halógeno o -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>,

(ii) un -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, halógeno o -R<sup>s</sup>,

(iii) un -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -R<sup>f</sup>

(iv) un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

(v) un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona entre ciano, oxo (=O), hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> o -R<sup>f</sup>,

(vi) -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

(vii) -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>b</sup> representa hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona a partir de hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

Alternativamente R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos o grupos seleccionados entre -O-, -S-, -N-, -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>- adicionales, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre hidroxilo, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mesilo o COOR<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>e</sup> se selecciona entre hidrógeno o alquilo;

R<sup>i</sup> es hidrógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional es halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo;

R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10

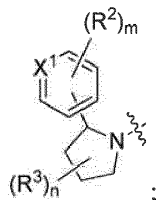
miembros, en donde el sustituyente opcional se selecciona entre hidroxilo, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>s</sup> es un -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional es halógeno;

m representa independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

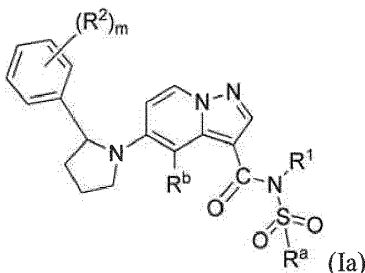
n representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es



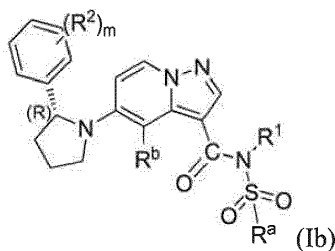
X<sub>1</sub> es CH o N;

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia)



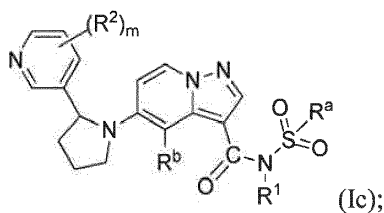
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib)

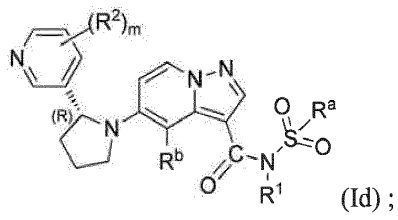


sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables se describen como para el compuesto de fórmula (Ib).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ic)

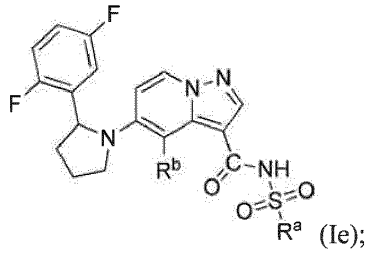


o que tiene la fórmula (Id):



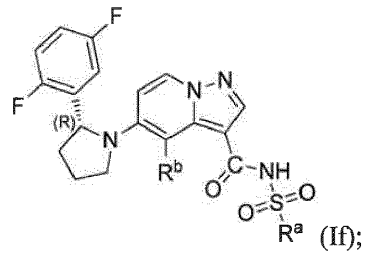
o que tiene la fórmula (Ie)

5



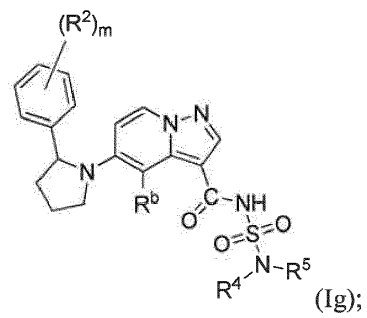
o que tiene la fórmula (If)

10



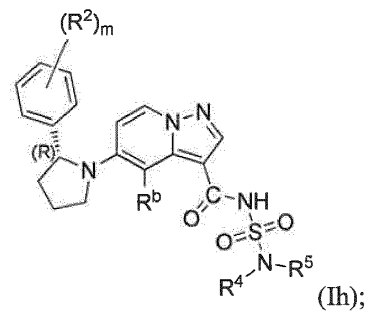
o que tiene la fórmula (Ig)

15

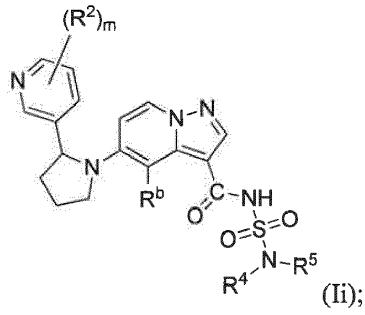


o que tiene la fórmula (Ih):

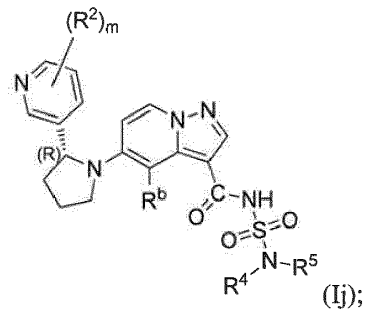
20



o que tiene la fórmula (Ii)

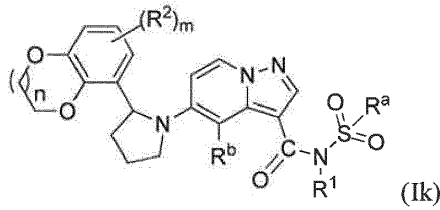


o que tiene la fórmula (Ij)



5

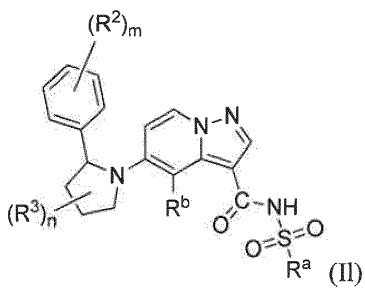
o que tiene la fórmula (Ik)



10

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

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II)

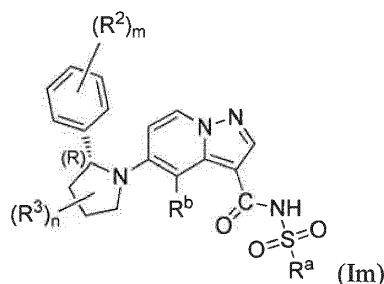


15

sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde R<sup>3</sup> es flúor, n es 1 o 2.

20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Im)





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

- 5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>b</sup> es hidrógeno o en donde R<sup>b</sup> es flúor o en donde R<sup>2</sup> es flúor o en donde R<sup>3</sup> es flúor
9. Un compuesto que es
- 10 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(etilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 15 (R)-N-(ciclopropilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 20 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(propilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(ciclohexilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(ciclopentilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 25 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isobutilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-4-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 30 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2,4-dimetiltiazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 35 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-2-oxoindolin-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 40 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2-metiltetrahidrofuran-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-  
 3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 (R)-N-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 45 carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-morfolinofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-((5-clorotiofen-2-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
 50 (R)-N-((2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(ciclobutilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
 carboxamida,  
 (R)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 55 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-etilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(neopentilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5 (R)-N-(bencilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-(4-fluorobencil)ciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 10 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 15 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Isómero I),  
 20 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Isómero II),  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Isómero -I),  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (Isómero -II),  
 25 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(4,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (S)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 30 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 35 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 40 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(3-fluoro-5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 45 (R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 50 5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 55 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 60 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-

carboxamida,  
5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(morfolinosulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
5 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida ,  
(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
10 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-1-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
15 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(((S)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
20 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I),  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero II),  
25 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida (Diastereómero I),  
N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida (Diastereómero II),  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida (Diastereómero I),  
30 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida (Diastereómero II),  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
35 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida,  
40 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida,  
4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero I),  
45 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida (Diastereómero 2);  
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
50 (R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidina-1-  
il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
5-((2R)-2-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-carboxamida,  
55 (R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-  
3-carboxamida,  
N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-  
3-carboxamida (Diastereómero II),  
60 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (mezcla racémica);  
(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
carboxamida,

4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 5 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 10 (R)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida,  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

15 10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 9 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 11. El compuesto de la reivindicación 1 o 9 para su uso en el tratamiento o prevención de afecciones, enfermedades y/o trastornos, que consisten en dolor, inflamación, cáncer, restenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, fibrosis, enfermedades neurodegenerativas, una enfermedad, trastorno o lesión relacionados con la desmielinización o desmielinización o ciertas enfermedades infecciosas tales como la infección por Trypanosoma Cruzi; o para su uso en el tratamiento del dolor en un paciente.

25 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el dolor incluye dolor crónico y agudo, o en donde el dolor está relacionado con cáncer, cirugía, fractura ósea, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, cistitis intersticial, crónica pancreatitis, dolor visceral, dolor inflamatorio, migraña, dolor lumbar crónico, síndrome de dolor de vejiga y dolor neuropático.

30 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 35 (R)-N-(N-ciclopropil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 40 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piridin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 45 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 50 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 55 5-((2R,4S)-2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoropirazolo [1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 60 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-(2-fluoroetil)-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-(2-hidroxietil)-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

(R)-N-(azetidín-1-il-sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(7-fluoro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-N-(N-(2-cianoetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(7-fluoro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(7-fluoro-3-(fluorometil)-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluoro-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidín-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-2-(3-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidín-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2-ciclopropoxi-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida ;  
 5-((2R,4S)-2-(2-ciclopropoxi-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidín-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenilo)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-2-(2-ciclopropoxi-5-fluorofenil)-4-fluoropirrolidín-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoropirazolo [1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(8-fluoro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)pirrolidín-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(8-fluoro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(9-fluoro-3,4-dihidro-2H-bencob[1,4]dioxepin-7-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(9-fluoro-3,4-dihidro-2H-bencob[1,4]dioxepin-7-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(6-fluorobencod[1,3]dioxol-4-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(6-fluorobencod[1,3]dioxol-4-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidín-1-il)-N-(N-((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidín-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(6-fluorobencod[1,3]dioxol-4-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(6-fluorobencod[1,3]dioxol-4-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(6-fluorobencod[1,3]dioxol-4-il)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 N-(azetidín-1-il-sulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidín-1-il)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;  
 4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidín-1-il)-N-(N-isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridín-3-carboxamida;

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-4-fluoro-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 N-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-4-fluoro-N-(N-isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-4-fluoro-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

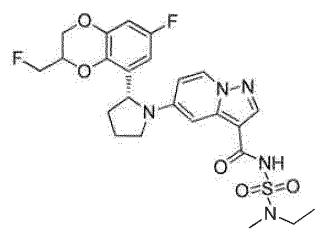
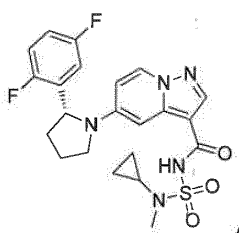
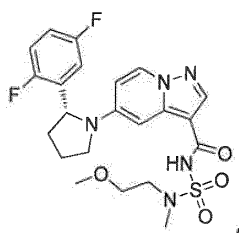
15. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se reivindica en la reivindicación 13 o la reivindicación 14 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

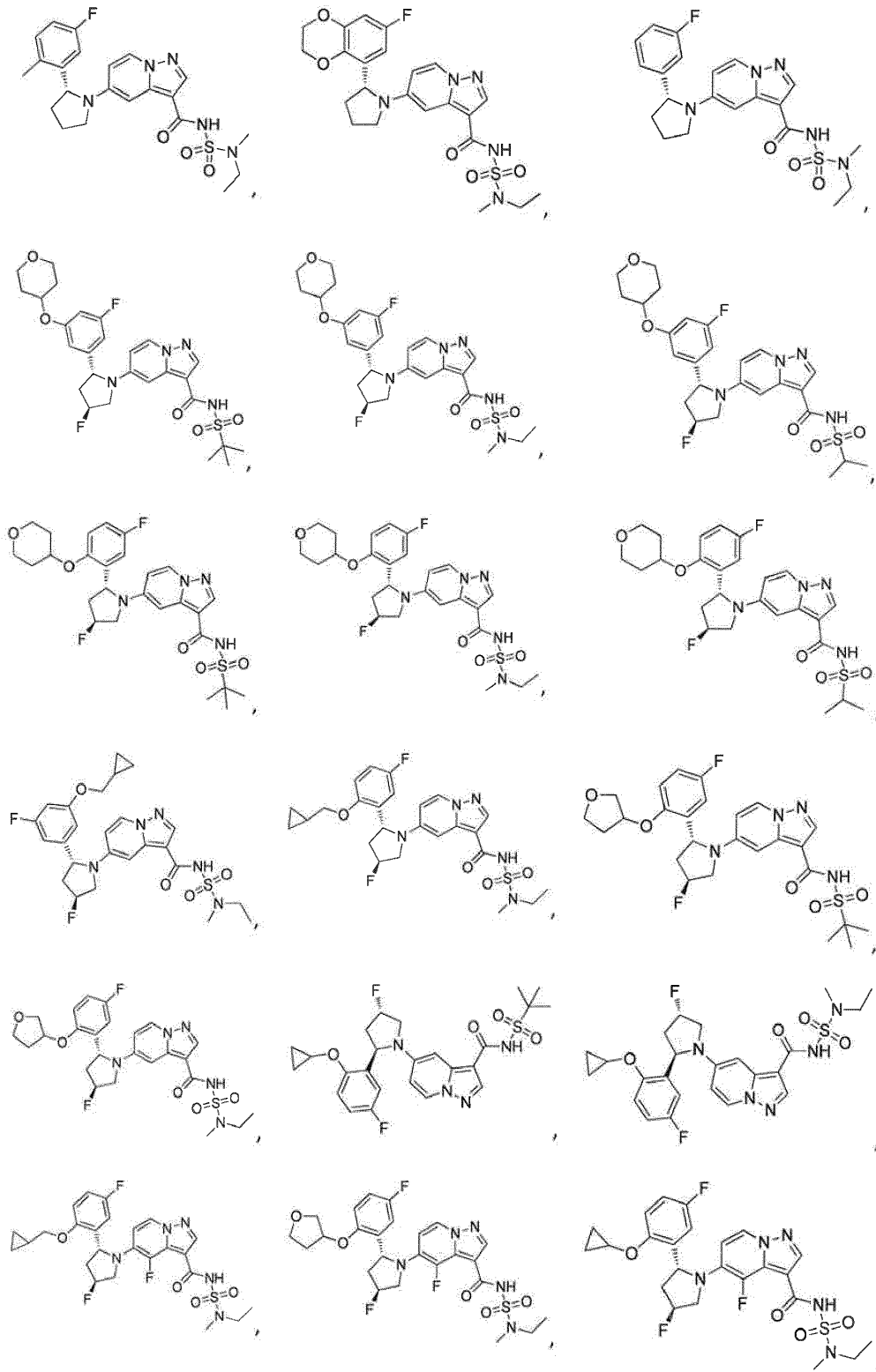
16. El compuesto de la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento del dolor que comprende administrar una cantidad eficaz de compuesto.

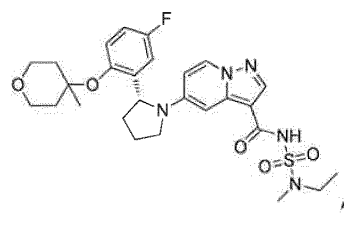
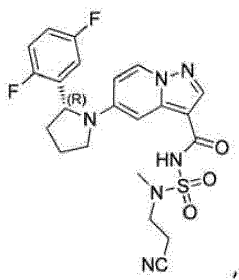
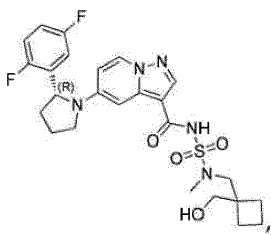
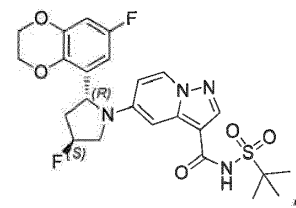
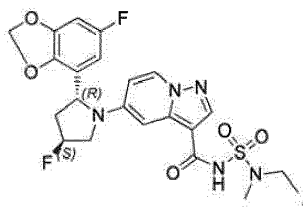
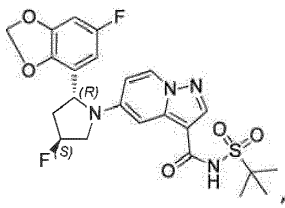
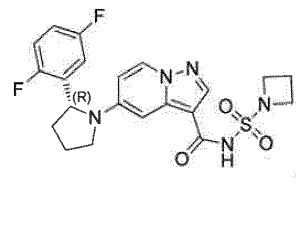
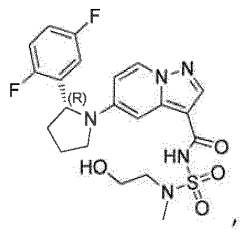
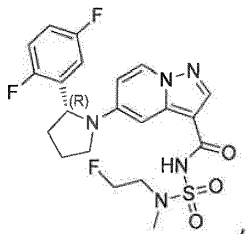
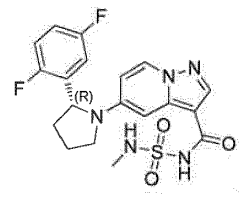
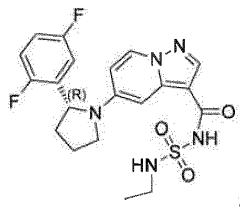
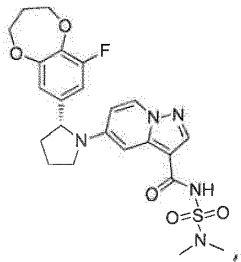
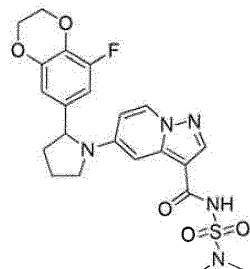
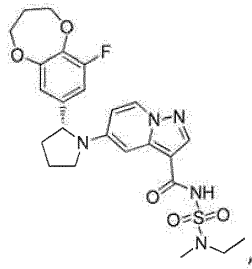
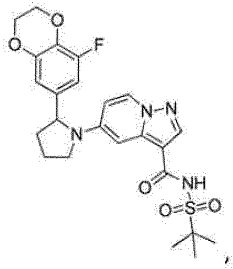
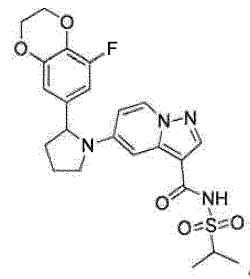
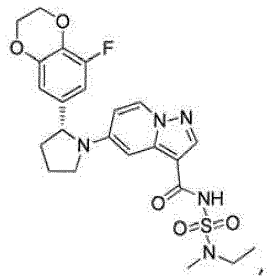
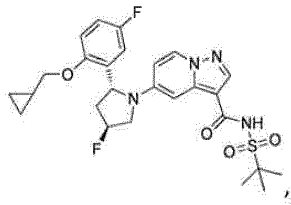
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

(terc-Butilsulfonil)(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (R)-(terc-Butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (R)-(terc-Butilsulfonil)(5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (terc-Butilsulfonil)(5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (R)-(5-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amiduro de sodio,  
 (terc-Butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (R)-(5-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)((1-metilciclopropil)sulfonil)amiduro de sodio,  
 (terc-Butilsulfonil)(5-((2R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (5-((2R,4S)-2-(2,5-Difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amiduro de sodio,  
 (terc-Butilsulfonil)(4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (R)-(N,N-Dimetilsulfamoil)(4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (N-Etil-N-metilsulfamoil)(5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amiduro de sodio,  
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(o-tolilsulfonil)amiduro de sodio,  
 (4-Fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(isopropilsulfonil)amiduro de sodio,  
 (5-((2R,4S)-2-(2,5-Difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)((1-metilciclopropil)sulfonil)amiduro de sodio, o  
 (R)-(5-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)(piperidin-1-ilsulfonil)amiduro de sodio.

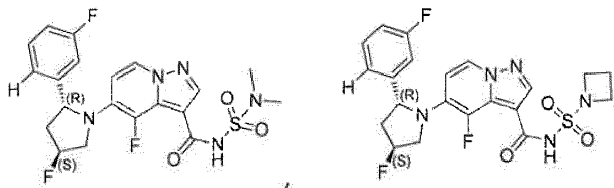
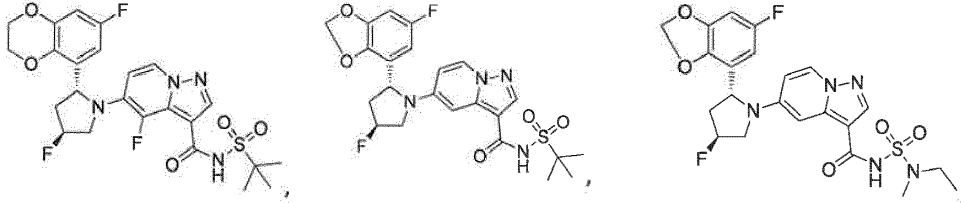
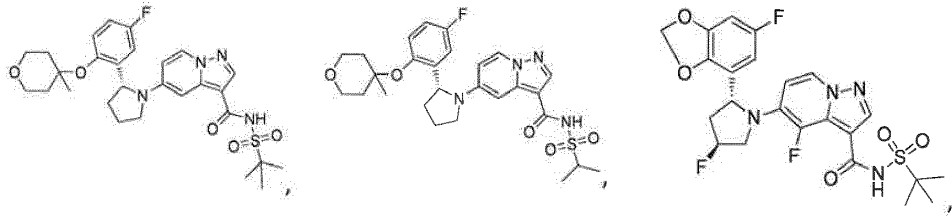
18. Un compuesto que es



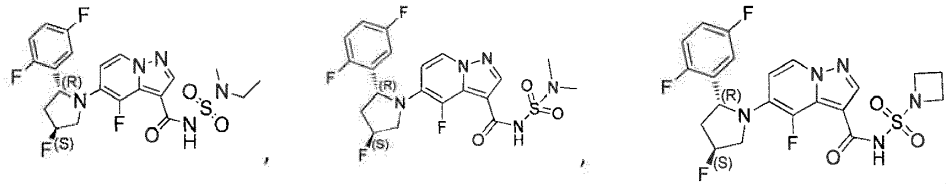
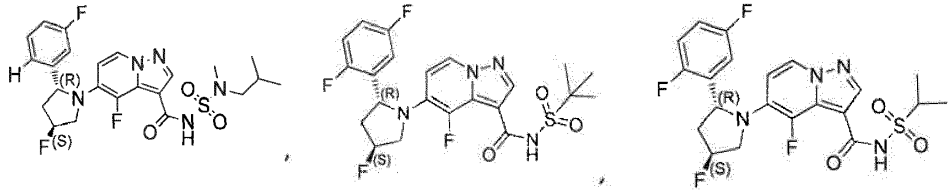




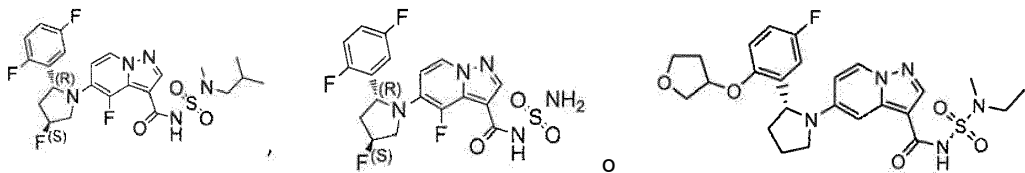




5



10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

15

19. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se reivindica en la reivindicación 18 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.