

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRI



T-P7

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DEL RECEPTOR

54. TITULO _____

DE CINASA TROPOMIOSINA (TRK)

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

DOMICILIO _____

HYDERABAD, INDIA

74. APODERADO _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

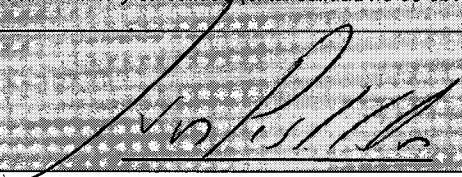
22. BOGOTÁ, D.C. _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-137528- -00000-0000 Fecha: 2014-06-26 09:51:25 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios 78 sivo de radicación
--	---

AS. 128.536

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2012/003012	Fecha 12.12.2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/088256	Fecha 20.06.2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE CINASA TROPOMIOSINA (TRK)			
4	GLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, 500 034	
CIUDAD		Hyderabad	
DEPARTAMENTO/ESTADO			
PAÍS DE RESIDENCIA		IN	
No. TELÉFONO			
CORREO ELECTRÓNICO			
NACIONALIDAD O		IN	
LUGAR DE			
CONSTITUCIÓN			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. SASMAL		Pradip Kumar	IN
2. AHMED		Shahadat	IN
3. TEHIM		Ashok	CA
4. PRADKAR		Vidyadhar	US
5. DATTATREYA		Prasanna M.	IN
6. MAVINAHALLI		Nanjegowda Jagadeesh	IN
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. IN	Andhra Pradesh	Hyderabad	Block 2B/Flat 706, SMR Vinay City, Miyapur 500 049
2. IN	Karnataka	Bangalore	House No. Q1002, Purva Fountain Square, Marathalli, 560 037
3. US	NJ	Ridgewood	246 N. Walnut St., 07450
4. US	NJ	Branchburg	3 Pine Ridge Drive, 08876
5. IN	Andhra Pradesh	Hyderabad	Flat 101, 100 H.I.G., Mayuri Enclave, Mayuri Nagar, Miyapur, 500 049
6. IN	Karnataka	Bangalore	#1742, 12 th main, 31 st cross, Banashankari 2 nd Stage, 560 070
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	
CIUDAD		Bogotá, D.C.	
PAÍS		CO	
No. TELÉFONO		7442200	
CORREO ELECTRÓNICO			
No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. IN		IN	4329/CHE/2011
2.			
3.			
(32) FECHA (AAAA/MM/DD)			
2011/12/12			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 14-45448, 14-10267, 14-10268, 14-7769	Fecha: 25.06.2014
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 1-133		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 43		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0045448

Bogotá D.C., Abril 29 de 2014 - 17:05:30

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650548511	29/04/2014	42.380.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-137528-00000-0000

Fecha: 2014-06-26 09:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 28

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 29 de 2014 - 17:05:44.

12 85364

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0010267

Bogotá D.C., Enero 29 de 2014 - 16:30:20

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650529541	29/01/2014	27.663.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
15 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	465.000.00
			\$465.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-137528-00000-0000

Fecha: 2014-06-26 09:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 28

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 29 de 2014 - 16:30:25

1285305

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0010268

Bogotá D.C., Enero 29 de 2014 - 16:30:20

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650529541	29/01/2014	27.663.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
15	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	465.000.00
				\$465.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-137528- -00000-0000

Fecha: 2014-06-26 09:51:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 29 de 2014 - 16:30:25

128536 ②

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 007769

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 08:09:18

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650548426	23/01/2014	76.153.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
3 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	93.000.00
				\$93.000.00

SON: **NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-137528-00000-0000

Fecha: 2014-06-26 09:51:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 7/8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 24 de 2014 - 08:17:18

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 6 26		Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-137528-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: Folio (7) El cd anexo contiene un total: (7) archivo en formato pdf, el cual ya fue procesado correctamente MUI



No. 14-137528- 00000-0000

Fecha: 2014-06-26 09:51:25
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Folios: 78

ES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

**PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DEL
RECEPTOR DE CINASA TROPOMIOSINA (TRK)**

CAMPO TÉCNICO

La presente solicitud se relaciona con una serie de compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituida. La presente solicitud se dirige adicionalmente al uso de dichos compuestos como inhibidores de cinasa de proteína de la familia del receptor de cinasa tropomiosina (Trk). La presente solicitud también describe el método para elaborar dichos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

ANTECEDENTES

Los TrkA, TrkB y TrkC, que constituyen la familia del receptor son cinasas tirosina receptoras de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles denominados neurotrofinas (NT) (Curr Opin Neurobiol 272-280).

Se ha demostrado que los inhibidores de la ruta Trk/neurotrofina son efectivos en diversos modelos de dolor en animales. Por ejemplo, el bloqueo sostenido de receptores de neurotrofina TrkA, TrkB y TrkC reduce el dolor no maligno del esqueleto (Bone, 2011, 48(2), 389-398). La administración del inhibidor K252a del receptor NGF (TrkA) muestra supresión significativa de hiperalgesia mecánica (importante para la patogenia de síndrome de dolor miofacial (MPS)) en modelos animales (J. Pain, Article en Press, 2011, 12(10), 1059-1068). Se ha mostrado que los anticuerpos NGF y TrkA antagonísticos son eficaces en modelos de dolor inflamatorio y neuropático en animales (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 de dolor neuropático en animales (Eur. J. Neurosci., 1999, 11, 837-846; Pain, 1999, 79, 265-274; Pain, 1999, 81, 245-255; Neurosci. Lett., 2003, 336, 117-120).

El NGF secretado por las células tumorales y macrófagos que invaden el tumor ha demostrado estimular directamente los TrkA ubicados en las fibras periféricas del dolor. También se ha demostrado en diversos modelos que el NGF neutralizante en tumor en ratones y ratas con un anticuerpo monoclonal inhibe el

dolor relacionado con el cáncer. Adicionalmente, la activación de la ruta BDNF/TrkB ha estado implicada en numerosos estudios como un modulador de diversos tipos de dolor que incluyen dolor inflamatorio (J. Physiol. 2005, 569:685-95), dolor neuropático (Proc. Natl. Acad. Sci. utiliza 1999, 96:7714-18) y dolor quirúrgico (Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). En razón a que la cinasa TrkA ha demostrado servir como un mediador de las respuestas biológicas impulsadas por NGF, los inhibidores de cinasas TrkA y/u otras cinasas Trk pueden proporcionar un tratamiento efectivo para diversas afecciones de dolor.

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

Los regímenes de tratamiento actuales para las condiciones de dolor utilizan diversas clases de compuestos. Los opiáceos aparte de ser potencialmente aditivos tienen varios efectos secundarios tales como vómito, estreñimiento, depresión respiratoria relacionada con la dosis. Los analgésicos anti-inflamatorios no esteroides (NSAID) también tienen inconvenientes tales como úlcera gástrica, dispepsia y eficacia insuficiente en el tratamiento de dolor severo. De acuerdo con lo anterior, subsiste una continua necesidad de tratamientos nuevos y más efectivos para el alivio del dolor, especialmente dolor crónico. Se conocen diversas clases de inhibidores de moléculas pequeñas de cinasas Trk que se dicen son útiles para tratar el dolor o cáncer (Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19(3), 305-319).

La Publicación Estadounidense No. 20110195948 describe compuestos de pirazolo[1,5-a] pirimidina sustituidos como inhibidores de cinasa Trk.

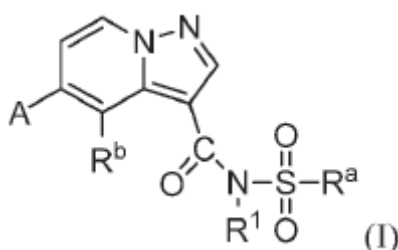
La Publicación JP No. 2003231687 describe una serie de compuestos cíclicos condensados de pirazolilo como inhibidores Trk.

La Publicación PCT No. 200505427 describe compuestos que contienen un andamio 1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol bicíclico como inhibidores de TrkA.

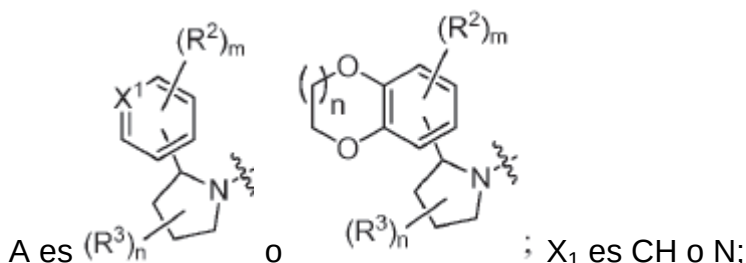
La Publicación PCT No. 2004011461 describe una serie de derivados de isotiazol como inhibidores Trk.

RESUMEN

Las presentes solicitudes se relacionan con compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina de fórmula (I),



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



R^1 representa hidrógeno o -alquilo (C_1 - C_6);

R^2 se selecciona independientemente de 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 de alquilo, $-OR^i$ o $-C(O)N(R^i)_2$;

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

R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, $-OR^i$, $-C(O)N(R^i)_2$ o dos R^3 s juntos con el átomo de carbono se adhieren formando un grupo cicloalquilo (C_3 - C_7) espiro adherido a pirrolidina; o dos R^3 cuando se

adhieren a átomos de carbono adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) fusionados a la pirrolidina;

R^a se selecciona de

- (i) un grupo seleccionado de -alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -hidroxialquilo (C_1-C_6) o -alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6) en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, halógeno o - arilo (C_6-C_{12}),
- (ii) un cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, -alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, halógeno o $-R^s$,
- (iii) un arilo (C_6-C_{12}) opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6) o $-R^r$
- (iv) un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- (v) un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, oxo ($=O$), hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_6), $-NR^cR^d$ o $-R^r$,
- (vi) $-NR^4R^5$,
- (vii) -alquilo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{12});

R^b representa hidrógeno o halógeno;

R^4 se selecciona de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_{10}), -hidroxialquilo (C_1-C_6), -alcoxialquilo (C_1-C_6), -halógeno alquilo (C_1-C_6) o -alquilo (C_1-C_6)- cicloalquilo (C_3-C_{10});

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

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

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6);

R^e se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^i es hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6), -alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_{10}), -alquilo (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 de un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el sustituyente opcional se selecciona de hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6) o -alcoxi (C_1-C_6);

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

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

n independientemente representa 0, 1, 2, o 3.

La presente solicitud se relaciona adicionalmente con métodos para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de cinasa Trk anormal o desregulada al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), a un paciente en necesidad del mismo.

Un aspecto de la presente solicitud proporciona métodos para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de cinasa TrkA anormal o desregulada al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), a un paciente en necesidad del mismo.

Un aspecto de la presente solicitud proporciona afecciones, enfermedades y/o trastornos tratables o prevenibles mediante inhibición de actividad de cinasa Trk, tal como dolor, inflamación, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, fibrosis, enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad, trastorno o lesión que se relaciona con dismielinación o desmielinización al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto de fórmula (I), a un paciente en necesidad del mismo.

La presente solicitud también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y el uso de dichas composiciones en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con inhibición de TrkA en un paciente en necesidad del mismo, tal como dolor,

inflamación, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, fibrosis, enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad, trastorno o lesión que se relaciona con dismielinación o desmielinización o ciertas enfermedades infecciosas tales como infección por *Trypanosoma Cruzi*

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Como se utiliza aquí, grupo 'halógeno o halo' se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se utiliza aquí, 'alquilo (C₁-C₆)' se refiere un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo (C₁-C₆) de ejemplo 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 (C₁-C₃) se refiere un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene uno a tres átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo o iso-propilo.

Como se utiliza aquí, 'hidroxialquilo (C₁-C₆)' se refiere a un grupo en donde por lo menos un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo (C₁-C₆) se reemplaza por un grupo hidroxilo. El grupo alquilo (C₁-C₆) es como se definió anteriormente. Ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo (C₁-C₆) incluyen uno o más de, pero no se limitan a hidroximetilo, hidroxietilo y similares. A menos que se especifique de otra forma, un grupo hidroxialquilo (C₁-C₆) tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como se utiliza aquí, 'haloalquilo (C₁-C₆)', en cada ocurrencia, independientemente significa por lo menos un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo (C₁-C₆) se reemplaza por un grupo halógeno. Los grupos halógeno y alquilo (C₁-C₆) son como se definieron anteriormente. Ejemplos representativos de grupos haloalquilo (C₁-C₆) incluyen uno o más de, pero no se limitan a fluorometilo, difluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo y similares.

Como se utiliza aquí 'cicloalquilo (C₃-C₁₀)' se refiere a un grupo alquilo cíclico que puede ser mono, bicíclico, policíclico, o un sistema de anillo fusionado/puenteado que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo de

ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. Los cicloalquilos puenteados típicos incluyen, pero no se limitan a adamantilo, noradamantilo, biciclo[1.1.0] butanilo, norbornil (biciclo[2.2.1]heptanilo), y similares.

Como se utiliza aquí, dos R³s cuando se adhieren a dos átomos de carbono adyacentes forman cicloalquilo (C₃-C₇) espiro adherido a pirrolidina se seleccionan de ciclopropilo, ciclobutilo y similares.

Como se utiliza aquí, 'alquilo (C₁-C₆)- cicloalquilo (C₃-C₁₀)' se refiere a un grupo en donde el grupo alquilo (C₁-C₆) se sustituye opcionalmente con por lo menos un cicloalquilo (C₃-C₁₀), en donde alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₁₀) son como se definieron anteriormente. Grupos alquilo (C₁-C₆)- cicloalquilo (C₃-C₁₀) de ejemplo incluyen metil-ciclobutilo, etil-ciclobutilo y similares.

Como se utiliza aquí, 'alcoxi (C₁-C₆)' se refiere a un grupo -O-alquilo (C₁-C₆), en donde el grupo alquilo (C₁-C₆) es como se definió anteriormente. Grupos alcoxi (C₁-C₆) de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, y similares. alcoxi (C₁-C₃) se refiere a un alcoxi que tiene uno a tres átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

Como se utiliza aquí, 'haloalcoxi (C₁-C₆)' se refiere a un grupo en donde por lo menos un átomo de hidrógeno de un grupo alcoxi (C₁-C₆) se reemplaza por un grupo halógeno. El grupo halógeno y alcoxi (C₁-C₆) son como se definieron anteriormente. Ejemplos representativos de grupos haloalcoxi (C₁-C₆) incluyen uno o más de, pero no se limitan a fluorometoxi, difluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoro etoxi, fluoropropoxi, difluoropropoxi, trifluoropropoxi y similares.

Como se utiliza aquí, 'arilo (C₆-C₁₂)' se refiere a un sistema de anillo aromático que tiene 6 a 12 átomos de carbono. Grupos arilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, y similares.

Como se utiliza aquí, 'aralquilo' se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido con por lo menos un grupo arilo (C₆-C₁₂), en donde los grupos alquilo (C₁-C₆) y arilo (C₆-C₁₂) son como se definieron anteriormente. Grupos aralquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, etil-fenilo y similares. Os grupos

alquilo (C₁-C₃)-arilo (C₆-C₁₂) se refieren a un grupo alquilo (C₁-C₃) sustituido con por lo menos one arilo (C₆-C₁₂) grupo, en donde (C₁-C₃) representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y el grupo arilo (C₆-C₁₂) es como se definió anteriormente. Grupos alquilo (C₁-C₃)-arilo (C₆-C₁₂) de ejemplo incluyen metil -fenilo, etil-fenilo y similares.

Como se utiliza aquí, 'heterocicllo de 5 a 10 miembros' o 'anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros' se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, que tiene por lo menos un heteroátomo o heterogrupa seleccionado de O, N, S, SO, SO₂, o CO. Grupos de anillo heterocicllo o heterocíclico grupos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-pirano, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolina- 1,1 -dióxido, tetrahydro-2H-tiopirano, tiazolidino, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, 1-oxidotetrahydro-2H-tiopirano, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirano, hexahidropirrol [3,4-c]pirrol-2(1 H)-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, azepano y similares.

Como se utiliza aquí, 'heterocicllo de 5 a 7 miembros' o 'anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros' se refiere a un sistema de anillo monocíclico, que tiene por lo menos un heteroátomo o heterogrupa seleccionado de O, N, S, SO, SO₂, o CO. Grupos de anillo heterocicllo o heterocíclico de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 1,4-dioxano, 1,4-dioxepano y similares.

Como se utiliza aquí, 'grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros' se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, aromático, o no aromático; que tiene por lo menos un heteroátomo o heterogrupa seleccionado de -O-, -N-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂, o -C(=O)-. Grupos de anillo heteroarilo, anillos aromáticos o no aromáticos de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, furano, oxazolilo, isoxazol, imidazolilo, triazolilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, tiazinilo, pirazinilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazotiazolilo, furano, oxazolilo, isoxazol, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiazinilo, pirazinilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazotiazolilo, indolizidinilo, indolinilo, oxoindolinilo, indolilo, oxoindolilo, quinolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, quinoxalinilo, 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-tetrahydroimidazo[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[1,5a]piridinilo y similares.

Los Trk se componen de tres miembros de familia TrkA, TrkB y TrkC que se unen a y median la transducción de señal derivada de las Neurotrofinas. Los inhibidores de la ruta Trk/neurotrofina han demostrado ser altamente efectivos en numerosos modelos de dolor pre-clínicos en animales. Los compuestos de la invención son moduladores de los receptores Trk, particularmente TrkA.

Como se utiliza aquí, el término TrkA se refiere a uno de los receptores de proteína cinasa de unión de alta afinidad de Trk que se activan mediante Neurotrofinas (NT), un grupo de factores de crecimiento solubles: Factor de Crecimiento de Nervio (NGF), Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro BDNF) y Neurotrofina 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 sea no sustituido. En el evento que se desee una sustitución, entonces dicha sustitución significa que cualquier número de hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, dado que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que los resultados de sustitución en un compuesto estable. Por ejemplo, en la fórmula (I) cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan dos hidrógenos en el átomo y cuando la sustitución es flúor, entonces se reemplaza un hidrógeno en el átomo y similares. Cuando más de un sustituyente está presente en un átomo o grupo, los sustituyentes seleccionados son independientes uno el otro (es decir, iguales o diferentes).

Como se utiliza aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares ‘un’, ‘una’ y ‘el’ incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se utiliza aquí, el término ‘sujeto’ o ‘paciente’ significa mamíferos, tales como humanos y otros animales, que incluyen caballos, perros, gatos, ratas, ratones, ovejas, cerdos, monos, chimpancés y otros simios o primates. En

realizaciones de ejemplo, el sujeto puede incluir sujetos para los que el tratamiento y/o prevención de las afecciones descritas aquí sería beneficioso.

Para facilidad de referencia, esta solicitud se describirá en términos de administración a sujetos humanos. Sin embargo, se entenderá que dichas descripciones no se limitan a la administración a humanos, sino que también incluirá administración a otros animales a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Un ‘cantidad terapéuticamente efectiva’ es la cantidad de compuesto de la presente solicitud que es efectiva en generar respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, ralentizar o retrasar el progreso de la enfermedad, o prevenir una enfermedad.

En una realización, el término ‘una cantidad terapéuticamente efectiva’ se refiere a la cantidad del compuesto de la presente solicitud que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva en (i) por lo menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección, o un trastorno o una enfermedad mediada por TrkA, TrkB y/o TrkC, asociada con actividad de TrkA, TrkB y/o TrkC o caracterizado 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.

En otra realización, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” 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 efectiva para por lo menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de TrkA, TrkB y/o TrkC; o por lo menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de TrkA, TrkB y/o TrkC.

Los términos ‘tratar’ o ‘para tratar’ significan aliviar síntomas, eliminar la causalidad ya sea sobre una base temporal o permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de síntomas. El término ‘tratamiento’ incluye alivio, eliminación de causalidad de o prevención de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente. Los compuestos descritos aquí se administran

normalmente en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores en la forma de una composición farmacéutica. Una 'composición' puede contener un compuesto o una mezcla de compuestos. Una 'composición farmacéutica' es cualquier composición útil en producir por lo menos una respuesta fisiológica en un sujeto al que se administra dicha composición farmacéutica.

El término 'sustancialmente puro' significa que el material aislado es por lo menos 80% puro, preferiblemente 90% puro, más preferiblemente 95% puro, y aún más preferiblemente 99% puro según se mide por una técnica analítica conocida en el arte.

A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado como lo entiende comúnmente una persona medianamente versada en la técnica.

Uno o más compuestos de la 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 aquí. Sin embargo, se debe apreciar 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.

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 por métodos químicos convencionales que utilizan un compuesto de fórmula (I). Generalmente, se pueden preparar dichas sales, por ejemplo, al hacer la base libre de los compuestos y hacerla reaccionar con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado y viceversa en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Los compuestos de las presentes solicitudes pueden formar sales mono, di o tris.

Cuando el compuesto de fórmula (I) es básico, se pueden preparar sales pueden preparar a partir de ácidos, que incluyen ácidos inorgánicos u orgánicos (sales de adición de ácido). Ejemplos de dichos 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, clorhidrato, bromhidrato, isoetiónico, yodohidrato, fosfórico, sulfúrico, succínico, tartárico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, mícico, pantoténico, p- toluenosulfónico, canforsulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, β -hidroxibutírico, galactárico, y galacturónico, y similares.

Las sales formadas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, litio, calcio, cobre, magnesio, mangánicas, manganosas, de zinc, 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 ocurrencia natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N, N-dibenciletileno-diaminas dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

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

El término 'estereoisómeros' es un término general utilizado para todos los isómeros de una molécula individual que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Cuando los compuestos de acuerdo con la presente solicitud poseen uno o más centros asimétricos y los compuestos con centros asimétricos dan lugar a enantiómeros, diastereoisómeros o ambos como

compuestos puros o parcialmente purificados. Se debe entender que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, que incluyen pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como también mezclas de los mismos, tales como formas, se incluyen en el alcance de la presente solicitud. La preparación de dichas formas estereoisoméricas del compuesto de fórmula (I), se puede lograr mediante la modificación apropiada de la metodología conocida en la técnica. Su estereoquímica absoluta se puede determinar por los métodos adecuados. Si es necesario, las mezclas racémicas del compuesto de fórmula (I) se pueden separar para aislar enantiómeros o diastereómeros individuales.

Dicha separación se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica del compuesto de fórmula (I) a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguida por la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales que utilizan un ácido o base enantioméricamente pura. Los derivados diastereoméricos luego se pueden convertir a los enantiómeros puros mediante división del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente mediante métodos cromatográficos que utilizan fases estacionarias quirales, cuyos métodos son bien conocidos en la técnica. Alternativamente, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto se puede obtener mediante síntesis estereoselectiva utilizando materiales de partida ópticamente puros o reactivos conocidos.

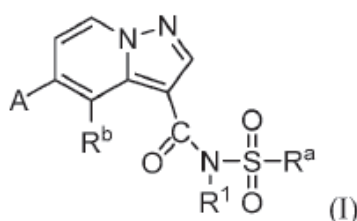
Para cualquier compuesto particular descrito aquí, en donde no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la solicitud. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o un enlace de cuña discontinua o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces se especifica y define ese estereoisómero. Siguiendo la práctica de la descripción bibliográfica química estándar y como se utiliza aquí, un enlace de cuña completo significa por encima del plano del anillo, y un enlace de cuña discontinuo o línea discontinua significa por 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 métodos convencionales tales como disolviendo los compuestos de la fórmula (I) en disolventes tales como agua, metanol, etanol, etc., preferiblemente agua y recristalizando al utilizar diferentes técnicas de cristalización.

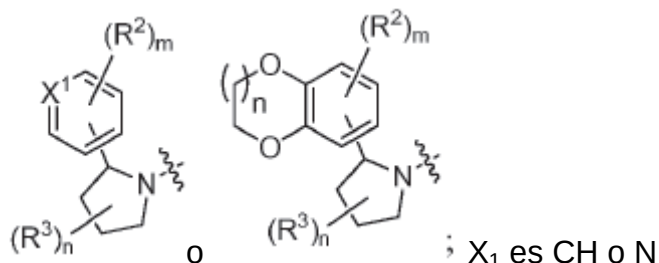
En las fórmulas representadas aquí, un enlace a un sustituyente y/o un enlace que une un fragmento molecular al resto de un compuesto se puede mostrar como intersectar uno o más enlaces en una estructura de anillo. Esto indica que el enlace se puede adherir a uno cualquiera de los átomos que constituyen la estructura de anillo, siempre y cuando un átomo de hidrógeno pueda de otra forma estar presente en ese átomo. Cuando no se identifica sustituyente particular por una posición particular en una estructura, entonces el hidrógeno(s) está presente en esa posición.

Se hará referencia ahora en detalle a las realizaciones de la invención, uno o más ejemplos de las cuales se exponen adelante. Cada ejemplo se proporciona a modo de explicación de la invención, y no a modo de limitación de la misma. De hecho, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varias modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la misma. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización se pueden utilizar en otra realización para producir una realización adicional. Por lo tanto, se pretende que la presente invención cubra dichas modificaciones y variaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Otros objetos, características y aspectos de la presente invención se describen en, o son obvios a partir de la siguiente descripción detallada. Una persona medianamente versada en la técnica debe entender que la presente discusión es sólo una descripción de realizaciones de ejemplo, y no se debe interpretar como limitante de los aspectos más amplios de la presente solicitud.

Por lo tanto, de acuerdo con esta solicitud se proporciona una serie de derivados de pirazolo[1,5-a]piridina sustituida que tienen la fórmula general (I),



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



R^1 representa hidrógeno o -alquilo (C_1 - C_6);

R^2 se selecciona independientemente de 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 de alquilo, $-OR^i$ o $-C(O)N(R^i)_2$;

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

R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, $-OR^i$, $-C(O)N(R^i)_2$ o dos R^3 s juntos con el átomo de carbono se adhieren formando un grupo cicloalquilo (C_3 - C_7) espiro adherido a pirrolidina; o dos R^3 cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C_3 - C_7) fusionado a la pirrolidina;

R^a se selecciona de

- (i) un grupo seleccionado de -alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido, -hidroxialquilo (C_1 - C_6) o -alquilo (C_1 - C_6)-alcoxi (C_1 - C_6) en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, halógeno o - arilo (C_6 - C_{12}),
- (ii) un cicloalquilo (C_3 - C_{10}) opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, -alquilo (C_1 - C_6), hidroxilo, halógeno o $-R^s$,

- (iii) un arilo (C_6-C_{12}) opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6) o $-R^f$
- (iv) un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- (v) un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, oxo ($=O$), hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_6), $-NR^cR^d$ o $-R^f$,
- (vi) $-NR^4R^5$,
- (vii) -alquilo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{12});

R^b representa hidrógeno o halógeno;

R^4 se selecciona de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_{10}), -hidroxialquilo (C_1-C_6), -alcoxialquilo (C_1-C_6), -halógeno alquilo (C_1-C_6) o -alquilo (C_1-C_6)- cicloalquilo (C_3-C_{10});

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

Alternativamente R^4 y R^5 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido opcionalmente que contiene 1 a 2 heteroátomos adicionales o grupos seleccionados de $-O-$, $-S-$, $-N-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$, en donde el sustituyente opcional se selecciona de hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), - $C(=O)$ -alquilo (C_1-C_6), mesilo o $COOR^e$;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6);

R^e se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^i es hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6), -alquilo (C_1-C_6)- alcoxi (C_1-C_6), - cicloalquilo (C_3-C_{10}), -alquilo (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;

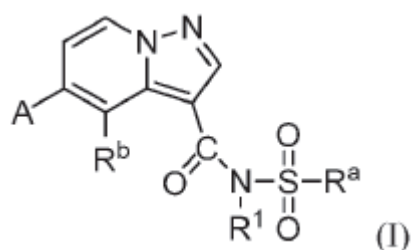
R^f se selecciona independientemente de un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el sustituyente opcional se selecciona de hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6) o -alcoxi (C_1-C_6);

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

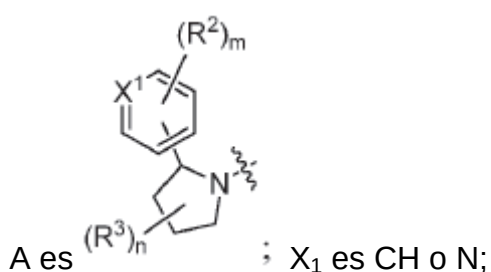
m independientemente representa 0, 1, 2, 3 o 4; y

n independientemente representa 0, 1, 2, o 3.

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



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



R^1 representa hidrógeno o -alquilo (C_1 - C_6);

R^2 se selecciona independientemente de 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 de alquilo, $-OR^i$ o $-C(O)N(R^i)_2$;

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

R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, $-OR^i$, $-C(O)N(R^i)_2$ o dos R^3 s juntos con el átomo de carbono se adhieren formando un grupo cicloalquilo (C_3 - C_7) espiro adherido a pirrolidina; o dos R^3 cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C_3 - C_7) fusionado a la pirrolidina;

R^a se selecciona de

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

- (ii) un cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, -alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, halógeno o $-R^s$,
- (iii) un arilo (C_6-C_{12}) opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6) o $-R^r$
- (iv) un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- (v) un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, oxo ($=O$), hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_6), $-NR^cR^d$ o $-R^r$,
- (vi) $-NR^4R^5$,
- (vii) -alquilo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{12});

R^b representa hidrógeno o halógeno;

R^4 se selecciona de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_{10}), -hidroxialquilo (C_1-C_6), -alcoxialquilo (C_1-C_6), -halógeno alquilo (C_1-C_6) o -alquilo (C_1-C_6)- cicloalquilo (C_3-C_{10});

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

Alternativamente R^4 y R^5 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido opcionalmente que contiene 1 a 2 heteroátomos adicionales o grupos seleccionados de $-O-$, $-S-$, $-N-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$, en donde el sustituyente opcional se selecciona de hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), $-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_6), mesilo o $COOR^e$;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6);

R^e se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^i es hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6), -alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6), - cicloalquilo (C_3-C_{10}), -alquilo (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;

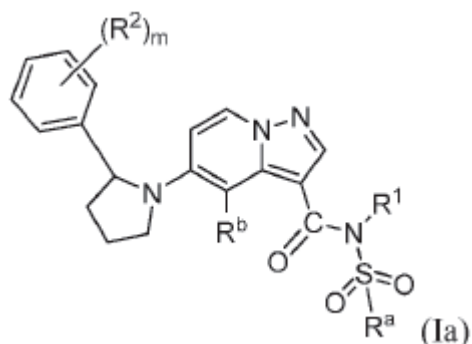
R^r se selecciona independientemente de un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el sustituyente opcional se selecciona de hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6) o -alcoxi (C_1-C_6);

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

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

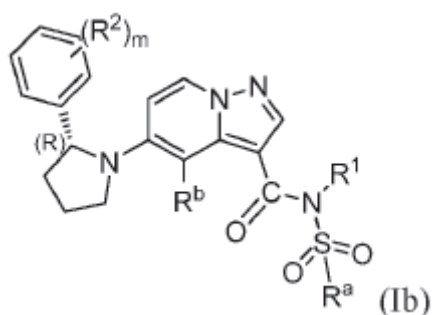
n independientemente representa 0, 1, 2, o 3.

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



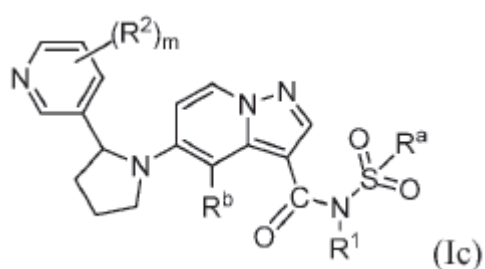
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



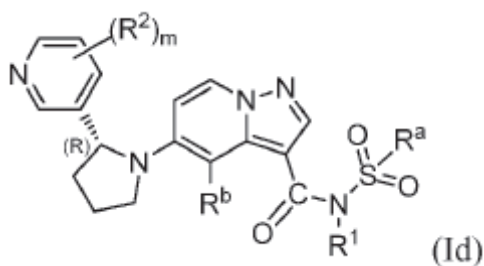
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



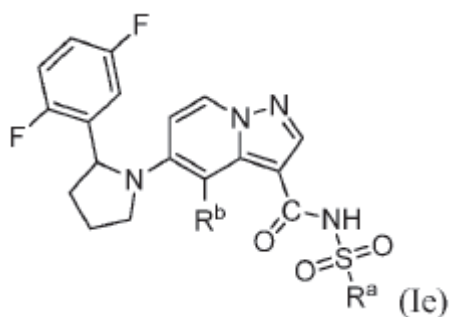
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



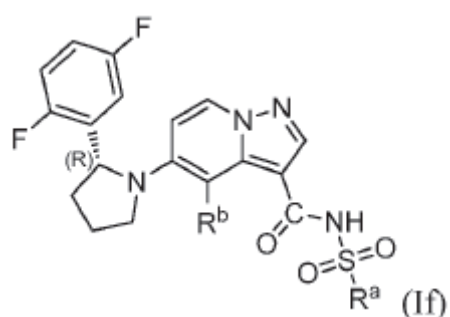
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



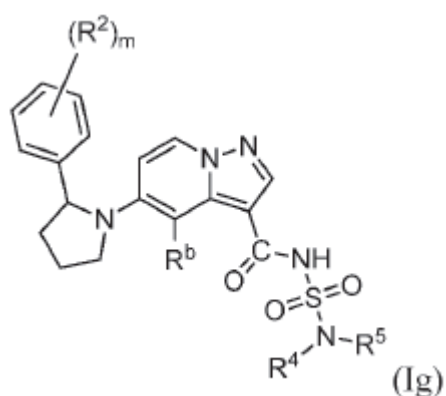
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



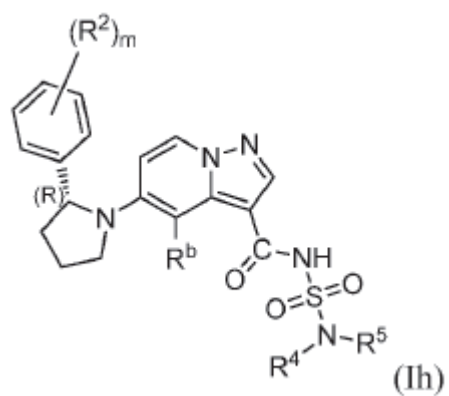
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



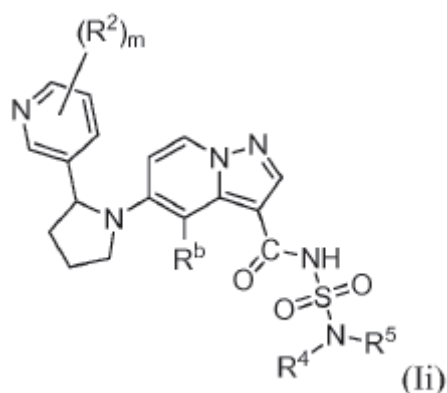
en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



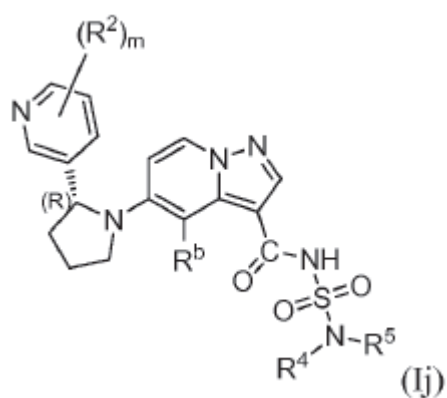
en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



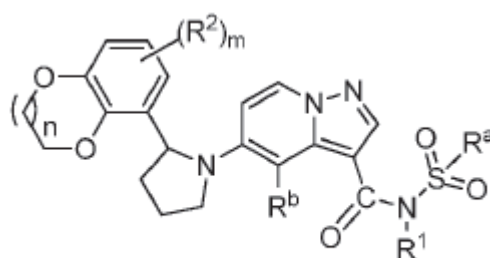
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



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

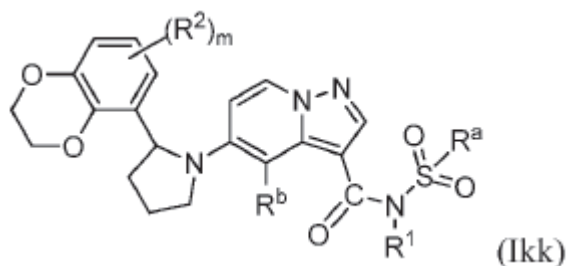
En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) se representan como compuestos de la fórmula (Ik),



(Ik)

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

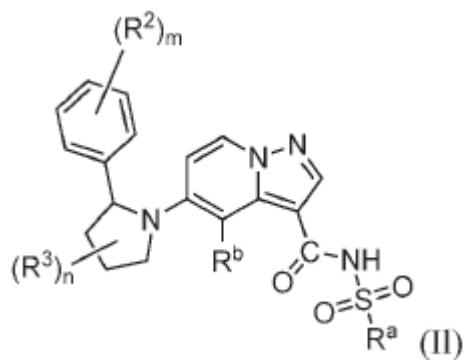
En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) se representan como compuestos de la fórmula (Ikk),



(Ikk)

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

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

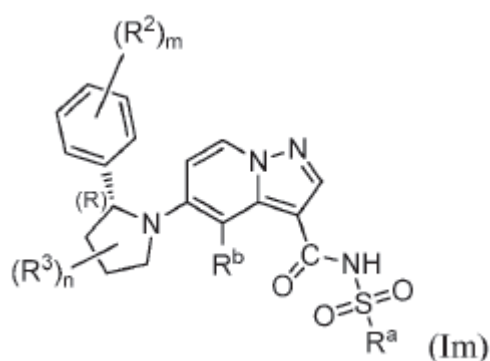


(II)

sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde R^3 es flúor, n es 1 o 2, y los valores

de todas las otras variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



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

En una realización de la 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 independientemente se selecciona de ciano, -alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, halógeno o $-R^s$.

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

En una realización de la 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 independientemente seleccionados de ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo (C_1-C_6).

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

En una realización de la fórmula (Ia), R^a es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se

selecciona de ciano, oxo ($=O$), hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_6), $-NR^cR^d$ o $-R^i$.

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

En ciertas realizaciones de la fórmula (Ib), como se definió anteriormente, R^2 , en cada ocurrencia, independientemente representa 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 , independientemente representan metilo, etilo o propilo.

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

En una realización de la 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 de ciano, -alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, halógeno o -Rs.

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

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

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

En una realización de la fórmula (Ic), R^a es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se

selecciona de ciano, oxo ($=O$), hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_6), $-NR^cR^d$ o $-R^i$.

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

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

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

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

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

En una realización de la 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 de ciano, -alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, halógeno o $-R^s$.

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

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

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

En una realización de la fórmula (Ie), R^a es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional se

selecciona de ciano, oxo ($=O$), hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_6), $-NR^cR^d$ o $-R^t$.

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

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

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

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

En cierta realización de la fórmula (If), R_a , independientemente representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo.

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

En ciertas realizaciones de la fórmula (Ih), como se definió anteriormente, R^2 , en cada ocurrencia, independientemente representa 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 la fórmula (Ih), R^4 y R^5 , independientemente representan metilo, etilo o propilo.

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

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

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

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

En ciertas realizaciones de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) y (Ik), R^b es hidrógeno.

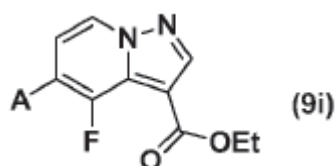
En ciertas realizaciones de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) y (Ik), R^b es flúor.

En ciertas realizaciones de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) y (Ik), en donde R^2 , en cada ocurrencia, independientemente representa flúor.

En ciertas realizaciones de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) y (Ik), en donde R^3 , en cada ocurrencia, independientemente representa flúor.

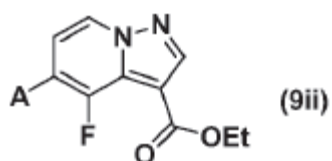
Los compuestos de la fórmula (I) también pueden existir en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos

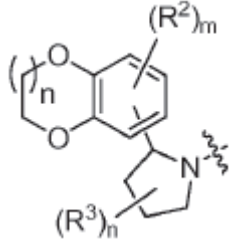
En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos de la fórmula (9i),



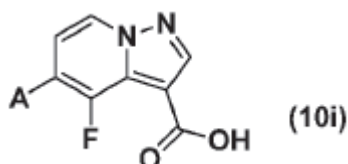
o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



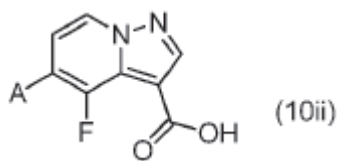
o estereoisómeros de los mismos, en donde A representa  y valores de todas las otras variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

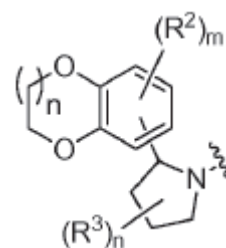
En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos de la fórmula (10i),



o estereoisómeros de los mismos, los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

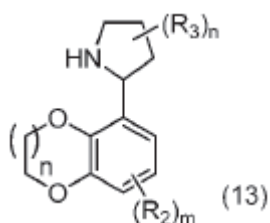
En otra realización, la presente solicitud proporciona compuestos de la fórmula (10ii),





o estereoisómeros de los mismos, en donde A representa  y valores de todas las otras variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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



o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (I).

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

Una realización de la presente solicitud proporciona adicionalmente métodos para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de cinasa TrkA, TrkB y/o TrkC, en donde el método incluye administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), a un paciente en necesidad del mismo.

Una realización de la presente solicitud proporciona afecciones, enfermedades y/o trastornos tratables o prevenibles mediante inhibición de actividad de cinasa Trk, tal como dolor, inflamación, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis,, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, fibrosis, una enfermedad neurodegenerativa, trastorno o lesión que se relaciona con dismielinación o desmielinización o enfermedades infecciosas tales como

infección con *Trypanosoma cruzi* al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), a un paciente en necesidad del mismo.

Una realización de la presente solicitud proporciona adicionalmente métodos para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados TrkA, en donde el método incluye administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), a un paciente en necesidad del mismo.

En otra realización, se proporciona un método para tratar o prevenir dolor o trastorno por dolor en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), a dicho paciente.

En otra realización, el dolor incluye dolor crónico y agudo pero no se limita a, dolor relacionado con cáncer, cirugía, fractura de hueso, dolor del esqueleto provocado por metástasis de tumor, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, cistitis intersticial, pancreatitis crónica, dolor visceral, dolor inflamatorio, migraña, dolor lumbar crónico, síndrome de dolor en vejiga y dolor neuropático.

En una realización, se proporciona un método para unir proteína TrkA en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) a dicho paciente.

La presente solicitud se relaciona adicionalmente con el uso de compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de cinasa Trk anormal o desregulada.

Un aspecto de la presente solicitud proporciona el uso de compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de cinasa TrkA anormal o desregulada, en un paciente en necesidad del mismo.

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

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 de hueso, dolor del esqueleto provocado por metástasis de tumor, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

En aún otra realización, los compuestos de la presente solicitud que pueden ser útiles para los trastornos de dolor incluyen dolor neuropático (tal como neuralgia postherpética, lesión del nervio, las 'dinias', por ejemplo, vulvodinia, dolor del miembro fantasma, avulsiones de raíz, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa); síndromes de dolor central (potencialmente provocado por prácticamente cualquier lesión a cualquier nivel del sistema nervioso); síndromes de dolor posquirúrgico (por ejemplo, síndrome de mastectomía, síndrome de post-toracotomía, dolor del muñón); dolor óseo y articular (osteoartrosis), dolor por movimientos repetitivos, dolor, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia); dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, así como también dolor asociado con angina, y dolor inflamatorio de orígenes variados (por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, teno-sinovitis y gota), dolor de cabeza, migraña y cefálea en racimo, dolor de cabeza, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria, u otro dolor provocado por sensibilización central.

En otra realización del aspecto anterior, se proporciona un método para tratar o prevenir dolor que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

Otra realización de la solicitud proporciona el uso de dichas composiciones en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con inhibición de TrkA, tal como dolor, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad, trastorno o lesión que se

relaciona con dismielinación o desmielinización o ciertas enfermedades infecciosas tales como infección de Trypanosoma cruzi.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en tratar o prevenir enfermedad neurodegenerativa.

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

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método para tratar o prevenir enfermedad neurodegenerativa.

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

En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para tratar o prevenir ciertas enfermedades infecciosas, por ejemplo infección por Trypanosoma Cruzi, al administrar cantidad efectiva de compuesto de fórmula (I) a un paciente en necesidad del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona método para tratar o prevenir infección por Trypanosoma Cruzi al administrar cantidad efectiva de compuesto de fórmula (I), a un paciente en necesidad del mismo.

En otra realización, ciertos compuestos de la fórmula (I) poseen estabilidad de microsoma de hígado de rata (RLM) (media vida en minutos) >30, específicamente >60, más específicamente >80, todavía adicionalmente más específicamente >90.

En otra realización, ciertos compuestos de la fórmula (I) poseen estabilidad de microsoma de hígado de humano (HLM) (media vida en minutos) >30, específicamente >60, más específicamente >80, todavía adicionalmente más específicamente >90.

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

Otra realización de la presente solicitud proporciona un método para administrar inhibidores de TrkA en un sujeto (es decir, un paciente), que comprende administrar a dicho sujeto (es decir, un paciente) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I). Como se utiliza aquí el término 'sujeto' y 'paciente' puede ser el mismo y puede ser utilizar de forma intercambiable.

En otra realización, se proporciona un método para inhibir TrkA que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

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

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

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-4-ilsulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,

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

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

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

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

(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il) sulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonil)pirazolo[1,5-a] piridina-3 -carboxamida,

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

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

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(3 -(difluorometoxi)-5 -fluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il) pirrolidin- 1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(2-etoxi-5 -fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(2-cloro-5 -fluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il) pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-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]piridina-3 -carboxamida (Isómero-I),

N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5 -a]piridina-3 -carboxamida (Isómero-II),

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5 -a]piridina-3 -carboxamida (Isómero-I),

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5 -a]piridina-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]piridina-3-carboxamida,

(S)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil)-4, 4-difluoropirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil)-4, 4-difluoropirrolidin- 1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(5 -fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5 -((2R)-2-(5 -fluoro-2-((tetrahidrofuran-3 -il)oxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5 -((2R)-2-(5 -fluoro-2-((tetrahidrofuran-3 -il)oxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-4-fluoro pirazolo[1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5 -fluorofenil) pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5 -fluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin- 1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(3 -fluoro-5 -(2 -metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5 -((2R)-2-(3 -fluoro-5 -((tetrahidrofuran-3 -il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

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

5-((R)-2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) fenil) sulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida,

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

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

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-((1-metil ciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil) pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

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

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetil sulfamoil) pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil) pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

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

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

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

(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5 -(2-(5 -fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1 -il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metil sulfamoil)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5 -(2-(5 -fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi) fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

5 -((R)-2-(2,5 -difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(((S)-3 -hidroxipirrolidin-1-il) sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridina-3 -carboxamida,

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-I),
 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]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-3 -carboxamida,
 4- fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoil pirazolo[1,5 -a]piridina-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]piridina-3 -carboxamida (Diastereómero-I),
 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]piridina-3 -carboxamida (Diastereómero-2);
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-isobutil-N-metil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5 -(2-(3 -fluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5 -(2-(3 -fluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,
 5- ((2R)-2-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1 -il)pirazolo[1,5 -a]piridina-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]piridina-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]piridina-3 -carboxamida (Diastereómero-II),

N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(2,5 -difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3-carboxamida (Mezcla racémica);

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(3,5 -difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropil sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-3 -carboxamida,

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

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

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

(R)-(terc-butilsulfonil) (5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carbonil)amida de sodio,

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

(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio,

(terc-butilsulfonil) (5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carbonil)amida de sodio,

(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) ((1 -metilciclopropil) sulfonil)amida de sodio,

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

(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio,
 (terc-butilsulfonil) (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carbonil)amida de sodio,
 (R)-(N,N-dimetilsulfamoil) (4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (N-etil-N-metilsulfamoil) (5 -((2R)-2-(5 -fluoro-2-((tetrahidrofuran-3 -il)oxi) fenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (o-tolilsulfonil)amida de sodio,
 (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (isopropilsulfonil)amida de sodio,
 (5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil) -4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3 -carbonil) ((1 -metilciclopropil)sulfonil)amida de sodio, o
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (piperidin-1-ilsulfonil)amida de sodio;
 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 la fórmula (I) se representan como
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonil) pirazolo[1,5 -a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida,
 5-((R)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) fenil) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-((3-cianofenil) sulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-morfolinofenil) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5 -(2-(2,5 -difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonil)pirazolo [1,5 -a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 5-((R)-2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) fenil) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonil)
(piperidin-1-ilsulfonil)amida de sodio, o

(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonil)
(o-tolilsulfonil)amida de sodio;

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 la fórmula (I) se representan como

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(4,4'-difluoro-[1, 1'-bifenil]-2-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(5 -fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-5 -((2R)-2-(5 -fluoro-2-((tetrahidrofuran-3 -il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-5 -((2R)-2-(5 -fluoro-2-((tetrahidrofuran-3 -il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-4-fluoro pirazolo[1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5 -fluorofenil) pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5 -fluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(3 -fluoro-5 -(2 -metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-5 -((2R)-2-(3 -fluoro-5 -((tetrahidrofuran-3 -il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,
 (R)-5-(2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3 -carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(2,5 -difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3 -carboxamida (Mezcla racémica);
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5 -(2-(3,5 -difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-3 -carboxamida,

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

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

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

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

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

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 la fórmula (I) se representan como

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 la 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] piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 la fórmula (I) se representan como

(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-4-ilsulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il) sulfonil)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-1-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida, o

5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) sulfonil) pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida;

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 la 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]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-((1-metil ciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

(4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (isopropilsulfonil)amida de sodio,

(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) ((1-metilciclopropil)sulfonil)amida de sodio,

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

(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio,

(terc-butilsulfonil) (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio, o

(terc-butilsulfonil) (5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio;

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 la fórmula (I) se representan como

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida, (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxamida,

4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-I),

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

5 -((2R)-2-(3 -((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5 -fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

(R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5 - ((2R)-2-(5 -fhioro-2-((tetrahidrofuran-3 - il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5 - ((2R)-2-(5 -fhioro-2-((tetrahidrofuran-3 - il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5 -a]piridina-3 -carboxamida,

(R)-(N,N-dimetilsulfamoil) (4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1- il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carbonil)amida de sodio,

(N-etil-N-metilsulfamoil) (5 -((2R)-2-(5 -fluoro-2-((tetrahidrofuran-3 - il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio, o

(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3- carbonil) (N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio;

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 la 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]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-I),

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]piridina-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]piridina-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.

En otra realización, se proporciona un método para tratar o prevenir dolor o trastorno por dolor en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) enumerado en la Lista -1, o un estereoisómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a dicho paciente.

La presente solicitud se relaciona adicionalmente con métodos para tratar un paciente para enfermedades o trastornos en los se involucra el receptor del factor de crecimiento de nervio (NGF), en particular TrkA, tal como dolor, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, o una enfermedad, trastorno o lesión que se relaciona con dismielinación o desmielinización, al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto de fórmula (I), como se enumera en la Lista -1, a dicho paciente.

En otra realización, se proporciona un método para tratar o prevenir dolor o trastorno por dolor en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), como se enumera en la Lista -1, a dicho paciente.

En otra realización, el dolor incluye dolor crónico y agudo pero no se limita a, dolor relacionado con cáncer, cirugía, fractura de hueso, dolor del esqueleto provocado por metástasis de tumor, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

En una realización, se proporciona un método para unir receptor NGF de proteína TrkA en un paciente en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), como se enumera en la Lista -1, a dicho paciente.

La presente solicitud se relaciona adicionalmente con el uso de compuesto de la formulación (I) para tratar un paciente para enfermedades o trastornos en los que se involucran el receptor NGF, en particular TrkA, tal como dolor, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, o una enfermedad, trastorno o lesión que se relaciona con dismielinación o desmielinización, al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto de fórmula (I), como se enumera en la Lista -1, a dicho paciente.

En otra realización, se proporciona un uso del compuesto de la fórmula (I) para tratar o prevenir dolor o trastorno por dolor en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), como se enumera en la Lista -1, a dicho paciente.

En otra realización, el dolor incluye dolor crónico y agudo pero no se limita a, dolor relacionado con cáncer, cirugía, fractura de hueso, dolor del esqueleto provocado por metástasis de tumor, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor neuropático.

En otra realización del aspecto anterior, se proporciona un método para tratar o prevenir dolor que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se enumera en la Lista -1.

Otra realización de la solicitud proporciona el uso de dichas composiciones en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con inhibir el receptor NGF TrkA, tal como dolor, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, o una enfermedad, trastorno o lesión que se relaciona con dismielinación o desmielinización.

Una realización de la presente solicitud proporciona intermedios como

2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenczo[b] [1, 4]dioxin-5-il)pirrolidina,
 5-(2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenczo [b] [1, 4] dioxin-5-il) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a]
 piridina-3-carboxilato de etilo (Isómero-I),
 Ácido 5-(2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenczo [b] [1, 4] dioxin-5-il) pirrolidin-1-il) pirazolo [1,
 5- a] piridina-3-carboxílico (Isómero-I)
 5-(2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenczo [b] [1, 4] dioxin-5-il) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a]
 piridina-3-carboxilato de etilo (Isómero-II)
 Ácido 5-(2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenczo [b] [1, 4] dioxin-5-il) pirrolidin-1-il) pirazolo [1,
 5- a] piridina-3-carboxílico (Isómero-II)

La composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I) se puede administrar enteralmente y/o parenteralmente. La administración parenteral incluye métodos de administración subcutánea, intramuscular, intradérmica, intramamaria, intravenosa y otros conocidos en la técnica. La administración enteral incluye soluciones, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas con recubrimiento entérico, jarabes, bebidas, alimentos y otros suplementos nutricionales. Cuando se administran, las presentes composiciones farmacéuticas pueden estar en o cerca de la temperatura corporal. En algunas realizaciones, las presentes composiciones farmacéuticas pueden estar por debajo de las temperaturas del cuerpo. En otras realizaciones, las presentes composiciones farmacéuticas pueden estar por encima de la temperatura corporal.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de diferentes formas de dosificación. Por ejemplo, se pueden combinar con diversos portadores inertes farmacéuticamente aceptables en forma de, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, bálsamos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Dichos portadores pueden incluir diluyentes sólidos o rellenos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Más aún, las composiciones farmacéuticas orales se pueden endulzar y/o saborizar. En general, los compuestos de la invención pueden estar presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 90% en peso.

En general, los compuestos de la presente invención para el tratamiento se pueden administrar a un sujeto en una dosis efectiva adecuada en el rango de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, en algunas realizaciones, en el rango de desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, en todavía otras realizaciones, en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. La dosis a modo de ejemplo se puede administrar de forma adecuada una vez al día, o varias subdosis, por ejemplo, de 2 a 5 subdosis, se puede administrar a intervalos apropiados a lo largo del día, o en otros horarios apropiados.

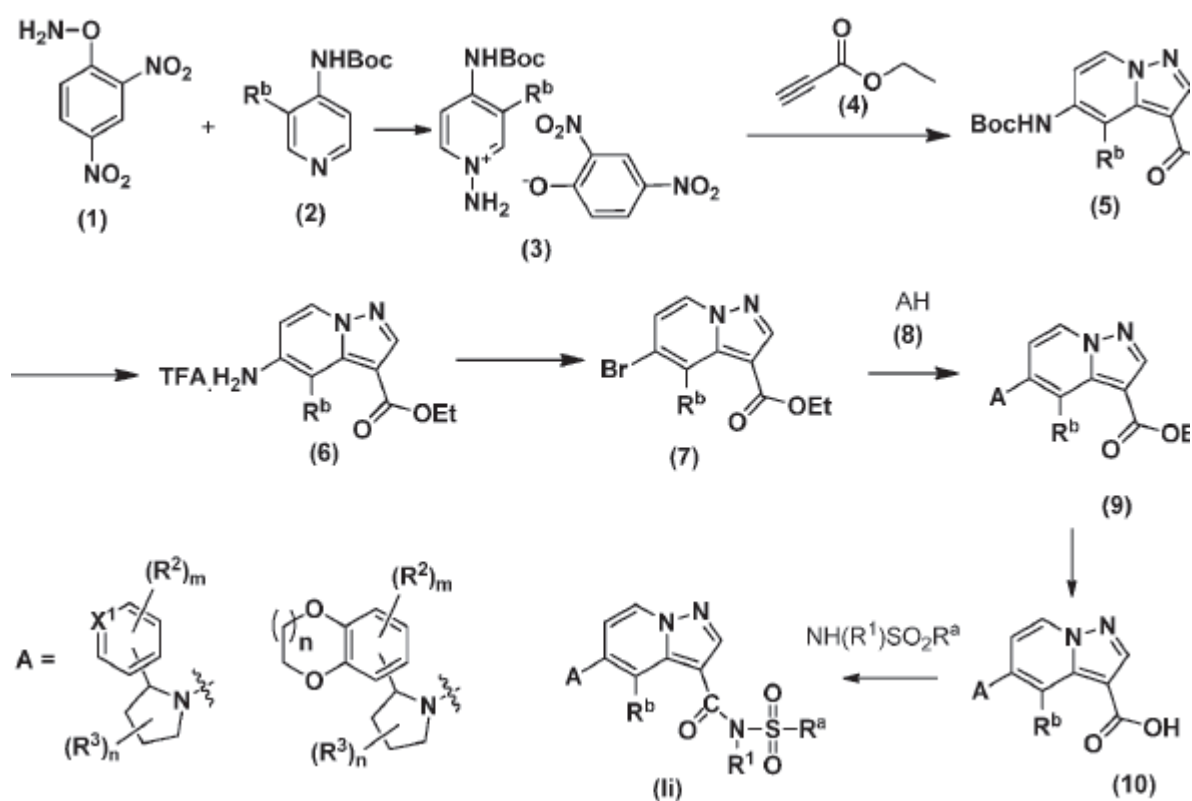
Una realización de la presente invención proporciona la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos siguientes, utilizando materiales apropiados. Los expertos en la técnica entenderán que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden utilizar para preparar estos compuestos. Más aún, al utilizar los procedimientos descritos en detalle, una persona medianamente versada en la técnica puede preparar compuestos adicionales de la presente invención reivindicada aquí. Todas las temperaturas están en grados Celsius (° C) a menos que se indique lo contrario.

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

ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), Cs₂CO₃ (carbonato de cesio) DCM (diclorometano), DIPEA [(N,N-diisopropiletilamina) (base de Hunig)], DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (sulfóxido de dimetilo), DMAP (dimetil amino piridina), EtOH (etanol), EtOAc (acetato de etilo), Et₃N (triethylamina), EDCI (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, HOBt (1-hidroxibenzotriazol), HCl (ácido clorhídrico), HATU [O- (-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio], MeOH (metanol), LiHMDS (bis (trimetilsilil) amida de litio), LiOH (hidróxido de litio), K₂CO₃ (carbonato de potasio), KOBut (terc-butóxido de potasio), Pd (paladio), Pd (OAc)₂ (acetato de paladio (II)), Pd₂(dba)₃ (Tris(dibencilideneacetono)dipaladio (O)), POCl₃ (oxicloruro de fósforo), NaHCO₃

(Bicarbonato de sodio), NaOH (hidróxido de sodio), Na₂SO₄ (Sulfato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NH₄Cl (cloruro de amonio), TFA (ácido trifluoroacético), THF (Tetrahidrofurano), H₂O (Agua).

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de las fórmulas (li)-(lix) representan respectivamente un sub-grupo de un compuesto de fórmula (I), en donde todos los símbolos/variables son como se definió anteriormente a menos se indique de otra forma. El proceso se representa por el Esquema- 1:



El compuesto de fórmula (3) obtenido del compuesto (1) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2003, 68, 7119-7122) y (2) se hace reaccionar con el compuesto (4) para obtener el compuesto de fórmula (5) donde R^b es como se definió como anteriormente.

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

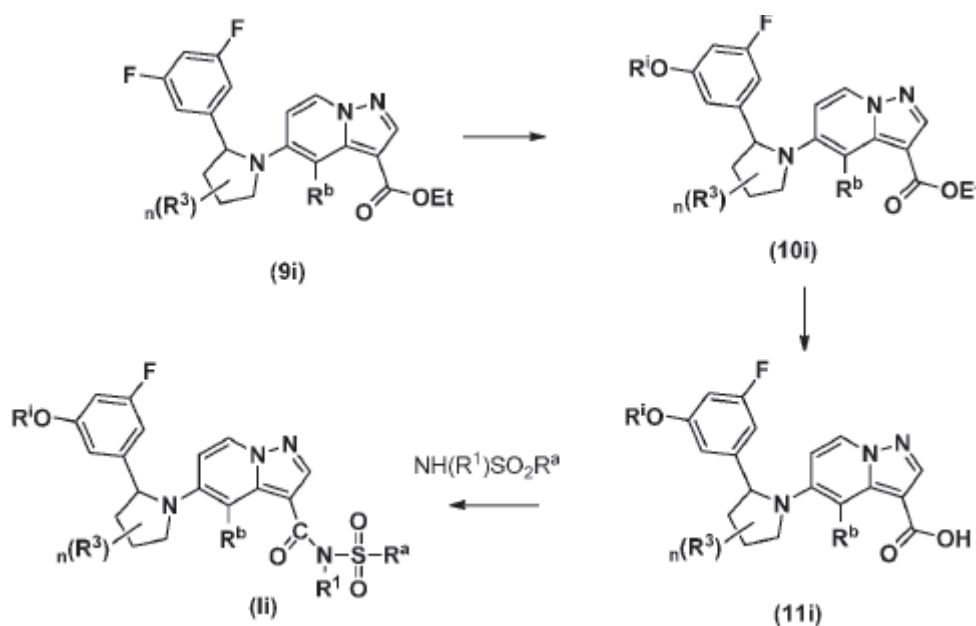
Un compuesto de fórmula (7) se obtiene del compuesto de fórmula (6) mediante protocolo de reacción Sandmeyer estándar.

Un compuesto de fórmula (9) se obtiene del compuesto de fórmula (7) mediante reacción con compuesto de fórmula (8) en la 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 donde A es como se definió anteriormente

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.

Un compuesto de fórmula (10) a fórmula (I) se puede convertir al utilizar reactivos adecuados tales como HATU, 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.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de las fórmulas (10i), (11i) y (1i), en donde todos los símbolos/variables son como se definió anteriormente a menos que se indique de otra forma. El proceso se representa por Esquema-2:

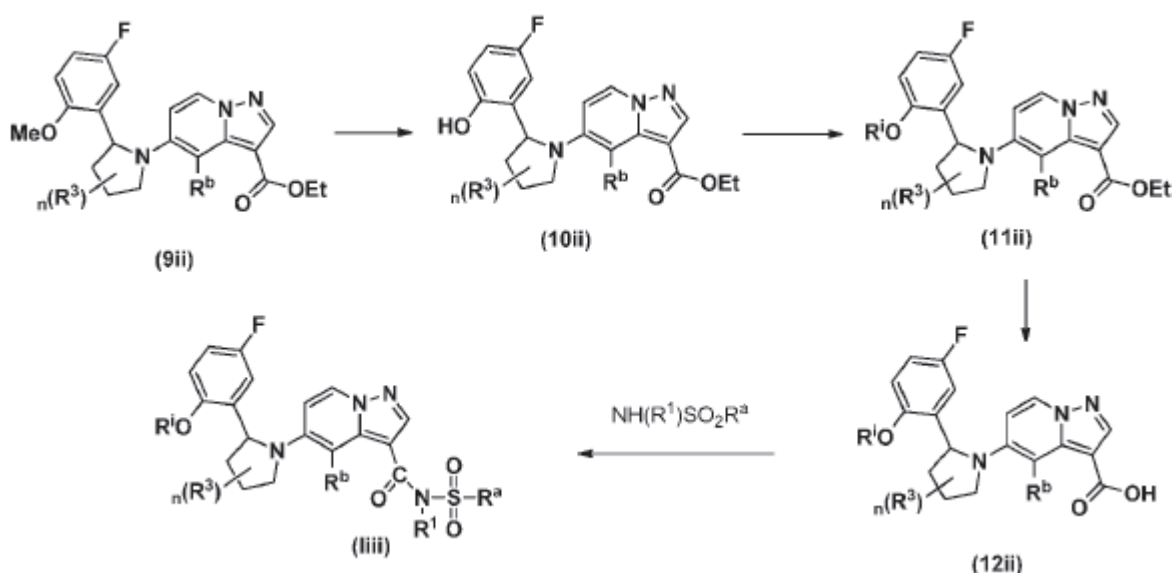


Esquema-2

Un compuesto de fórmula (10i) se puede obtener del compuesto de fórmula (9i) al hacer reaccionar con compuestos que contienen hidroxilo como R^iOH donde R^i se definió como anteriormente bajo condiciones adecuadas.

Un compuesto de fórmula (10i) se puede convertir al compuesto de fórmula (11i) y posteriormente al compuesto de fórmula (1i) utilizando condiciones como se menciona bajo el Esquema- 1.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de las fórmulas (10ii), (11ii), (12i) y (liii), en donde todos los símbolos/variables son como se definió anteriormente a menos que se indique de otra forma. El proceso se representa por Esquema-3:

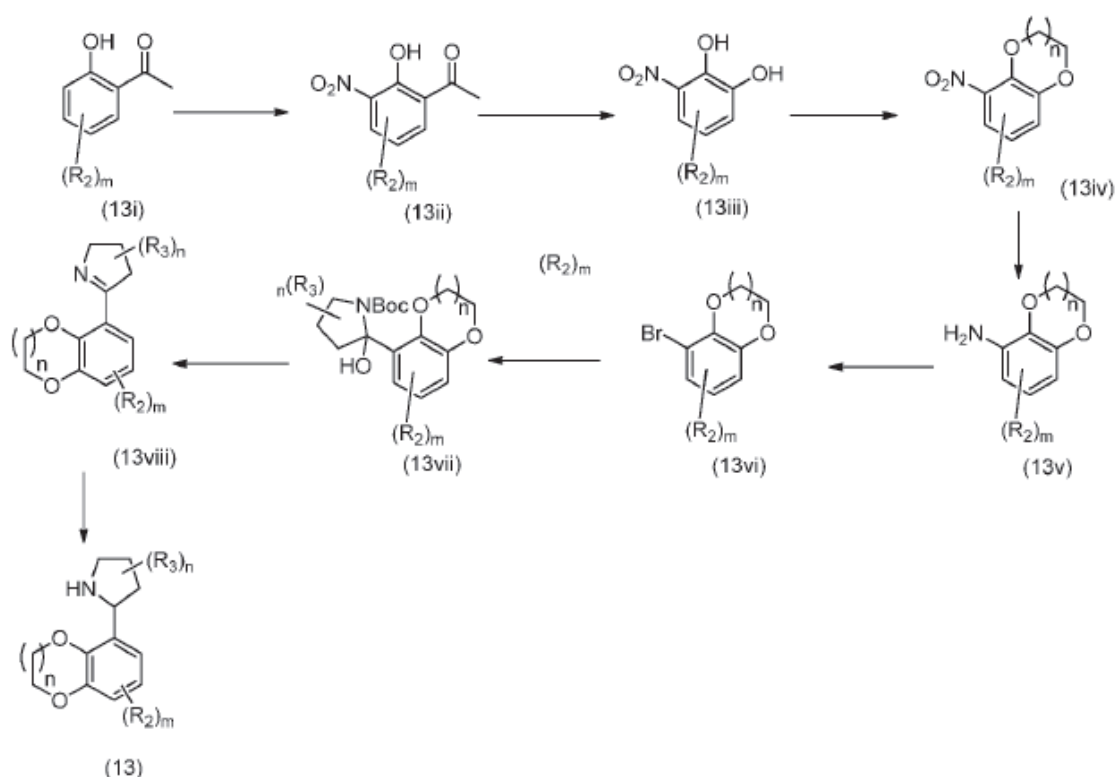
**Esquema-3**

Un compuesto de fórmula (10ii) se puede obtener del compuesto de fórmula (9ii) al hacer reaccionar con BBr_3 en un disolvente adecuado como diclorometano.

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

Un compuesto de fórmula (11ii) se puede convertir al compuesto de fórmula (12ii) y posteriormente al compuesto de fórmula (1ii) utilizando condiciones como se menciona bajo el Esquema- 1.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (13), en donde todos los símbolos/variables son como se definió anteriormente a menos que se indique de otra forma. El proceso se representa por Esquema-4:

**Esquema-4**

Un compuesto de fórmula (13ii) se puede obtener del compuesto de fórmula (13i) mediante nitración en presencia de ácido nítrico fumante/ácido acético o un reactivo de nitración similar.

La nitración de los compuestos (13ii) en la oxidación Dakin resultan en el compuesto de fórmula (13iii), que se pueden ciclar al compuesto (13iv) al hacer reaccionar con un dihalo alquilo en presencia de una base y disolvente adecuado.

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

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

El compuesto de fórmula (13vii) en desprotección de TFA seguido por NaBH_4 o una reacción mediada por agente de reducción adecuado proporciona el compuesto de fórmula (13).

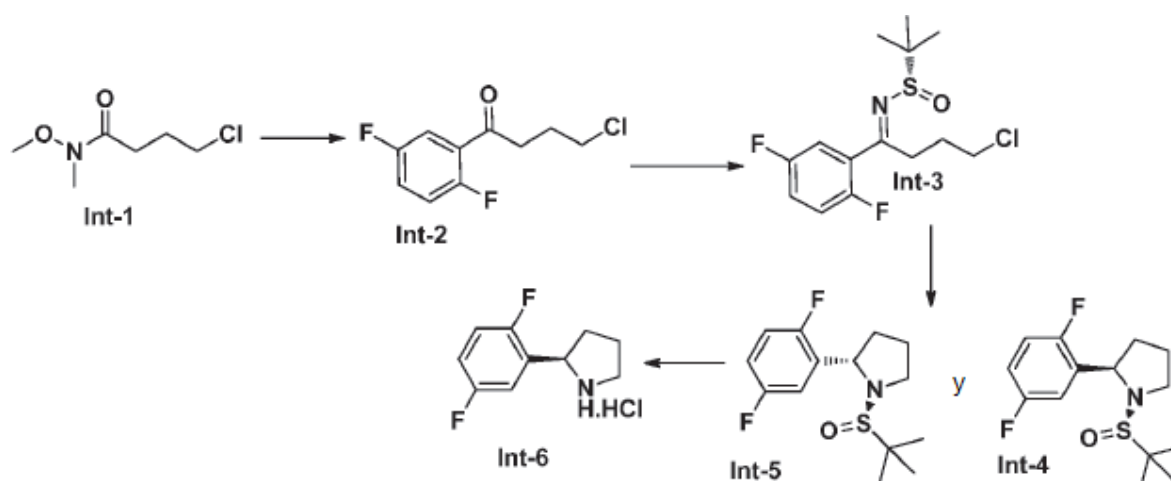
Como se utiliza en los ejemplos y preparaciones que siguen, los términos utilizados aquí tendrán los significados indicados: 'g' o 'gm' se refiere a gramos, 'mg' se refiere a miligramos, 'µg' se refiere a microgramos, 'mol' se refiere a moles, 'mmol' se refiere a milimoles, 'L' se refiere a litros, 'mL' o 'ml' se refiere a mililitros, 'µL' se refiere a microlitros, 'mp' o 'm.p.' se refiere a punto de fusión, 'mm de Hg' se refiere a 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 delgada, 'HPLC' se refiere a cromatografía líquida de alto desempeño, 'anhid' se refiere a anhidro; 'ac' se refiere a acuoso; 'min' se refiere a minuto; 'mins' se refiere a minutos; 'h' o 'hr' se refiere a hora; 'd' se refiere a día; 'atm' se refiere a atmósfera; 'sat.' se refiere a saturado; 's' se refiere a singulete, 'd' se refiere a doblete; 't' se refiere a triplete; 'q' se refiere a cuarteto; 'm' se refiere a multiplete; 'dd' se refiere a 'doblete de dobletes'; 'br' se refiere a amplio; 'bs' se refiere a singulete amplio, 'LC' se refiere a cromatografía líquida; 'MS' se refiere a espectrometría de masa; 'ESI' se refiere a ionización por electrospray; 'CI' se refiere a ionización química; 'RT' se refiere a tiempo de retención; 'M' se refiere a ión molecular; 'RMN' se refiere a espectroscopia de resonancia magnética nuclear; 'MHz' se refiere a megahertz.

EJEMPLOS

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no se debe interpretar como limitada a esos modos; sino más bien, la invención abarca el área genérica como se describió anteriormente. Se pueden realizar diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

Síntesis de Intermedios:

Int-6: clorhidrato de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina



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

Se agrega piridina (101.28 g, 106.6 mL 1281.79 mmol) a una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (50 g, 512.72 mmol) en DCM (800 mL) a 0° C y se continúa agitación durante 15 min. Luego se agrega clorobutirilcloruro (72.29 g, 512.72 mmol) a esta mezcla y se agita de forma continua a 0° C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y la capa orgánica se lava con agua seguido por solución salina. La capa orgánica se separa; se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 79 g del compuesto del título como un líquido marrón pálido.

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

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

2-Bromo-1,4-difluorobenceno (53.6 g, 277.74 mmol) en THF enfriado a -50° C se agrega a cloruro de isopropil magnesio (2M en THF) (133 mL, 266 mmol). La mezcla de reacción así obtenida se calienta a 0° C y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -50° C. Se agrega 4-cloro-N-metoxi-N-metilbutanamida (40 g, 241.52 mmol) en THF (200 mL) en forma de gotas a esta mezcla de reacción con agitación y la agitación se continúa a 0° C durante 1 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de NH₄Cl acuosa saturada, se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica recolectada se lava con agua (500 mL) y luego con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un residuo líquido crudo. El residuo obtenido de esta manera se purifica mediante cromatografía de columna

(utilizando 60-120 gel de sílice y 5% de EtOAc en Hexano como eluyente) para proporcionar 35 g del compuesto del título como un líquido incoloro.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ ppm 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).

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

Se agrega etóxido de titanio (IV) (54.77 g, 240.13 mmol) a una solución de 4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butan-1-ona (35 g, 160.09 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (29.1 g, 240.13 mmol) en THF(400 mL) con agitación. La mezcla se agita de forma continua a 70° C durante 16h. La mezcla de reacción luego se enfría a una temperatura de 20 a 35° C, se apaga con solución de NH_4Cl acuosa saturada, se diluye con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se lava con agua seguido por solución salina. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 44.5 g del compuesto del título como un líquido incoloro.

MS (ESI): m/z 322.3 (M+H)

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

(S,E)-N-(4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (44 g, 136.72 mmol) en THF(500 mL) se enfría a -78° C y al que se agrega trietilborohidruro de litio frío (-78° C) (1 M en THF) (17.38 g, 165 mL, y 134.67 mmol) en forma de gotas y se continúa la agitación a -78° C durante 3h. luego se agrega LiHMDS (1M en THF) (25.26 g, 150 mL, 150 mmol) y se continúa la agitación a -78° C a 0° C durante 2h. La mezcla de reacción resultante se detiene con solución de NH_4Cl saturada, se diluye con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo separada se lava con agua seguido por solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el residuo crudo. El residuo obtenido de esta manera se purifica mediante cromatografía de columna dos veces (utilizando inicialmente con 60-120 gel de sílice y 15% de EtOAc en Hexano como eluyente y de nuevo con 230-400 gel de sílice y 12-14% de EtOAc en Hexano como eluyente) para proporcionar 14.5 g del

compuesto del título (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidina como un líquido marrón pálido.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 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.

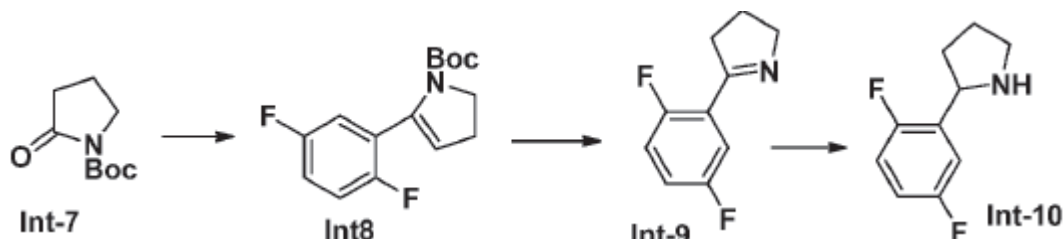
^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.1-6.8 (3H, m), 5.42-5.2 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.3-2.05 (1H, m), 2.0-1.65 (4H, m), 1.1(9H, s).

Int-6: Clorhidrato de (R)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidina

Se agrega solución de HCl 4 M (en Dioxano) (75 mL) a solución agitada de (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidina (15 g, 52.19 mmol) en Dioxano (25 mL) y se continúa la agitación a 20 a 35° C durante 4h. Después que la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purifica al lavar con éter de dietilo para proporcionar 7.5 g del compuesto del título como un sólido blanco.

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

Int-10-(2,5 -difluorofenil)pirrolidina



Int-7: 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agrega Di-terc-butildicarbonato (154 g, 154 mL, 704 mmol) una solución de 2-Pirrolidinona (50 g, 587 mmol) y DMAP (36 g, 293.7 mmol) en acetonitrilo (500 mL) a 0 a 5° C y se continúa la agitación a 20 a 35° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el residuo, que se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 73 g del compuesto del título.

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

Se agrega solución de cloruro de isopropil magnesio 2.0 M en THF (163 mL, 324.3 mmol) a una solución de 2-bromo-1,4-difluorobenceno (62.5 g, 324.3 mmol) en THF (350 mL) a -40° C y se continúa la agitación a 5° C durante 1 h. Se agrega 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc- butilo (Etapa-1) (73 g, 392 mmol) en THF (150 mL) en forma de gotas a la mezcla de reacción anterior a -40° C y se continúa la agitación a 10° C durante 2 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de NH₄Cl saturada, se extrae con EtOAc, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 76 g del compuesto del título.

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

Se agrega TFA (108 g, 940 mmol) a una solución de 5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (53 g, 188 mmol) en DCM (300 mL) a 0° C y se continúa la agitación a 20 a 35° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se diluye con EtOAc, se lava con solución NaHCO₃ saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 28.5 g del compuesto del título.

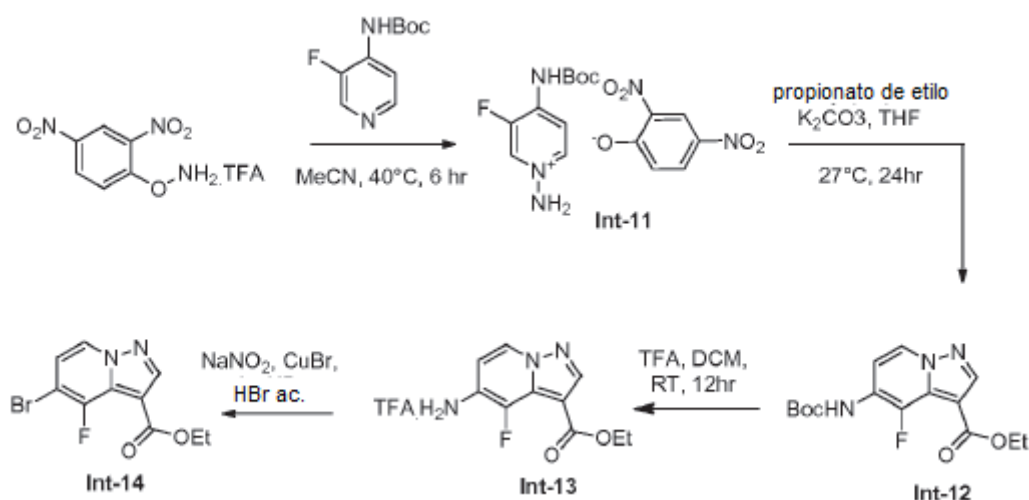
MS (ESI): m/z 181.9 (M+H)

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

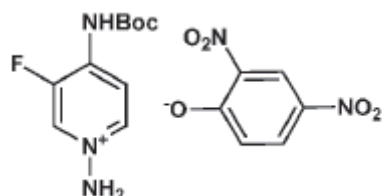
Se agrega NaBH₄ (12 g, 314.9 mmol) a una solución de 5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (28.5 g, 157.4 mmol) en una mezcla de MeOH:H₂O (4: 1, 250 mL) y se continúa la agitación a 25 a 35° C durante 2 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de HCl acuosa 1N y se hace básica con solución de NaOH acuosa 2N, se extrae con DCM, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo 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]piridina-3-carboxilato de etilo (Int-14)

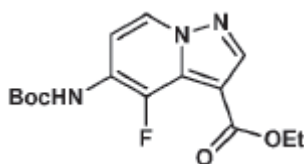


Int-11: 1-amino-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-1-io-2,4-dinitrofenolato



Una solución de (3-fluoropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (25.0 g, 125 mmol) en MeCN (200 ml), se agrega a O-(2, 4-dinitrofenil) hidroxilamina (26.64 g, 125 mmol) en MeCN (200 ml), en forma de gotas durante 30 min a RT, la masa de reacción se agita a 40° C durante 12 hrs, la masa de reacción se concentra a temperatura por debajo de 40° C bajo presión reducida para proporcionar Int-11 (50 g) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

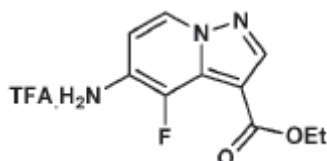


Se agrega K_2CO_3 (36.96 g, 267 mmol) a una solución de 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-1-io (50 g, 121 mmol) en THF (500 mL) a 28° C y se continúa agitación a la misma temperatura durante 30 min. Se agrega propiolato de etilo (14.3 g, 145 mmol) a la solución anterior y se continúa la agitación a 28° C durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtra para

eliminar la sal, el filtrado recolectado se diluye con EtOAc se lava con agua seguido por solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo. El crudo obtenido se purifica mediante purificación de columna (utilizando 60 a 120 de gel de sílice y 10% de EtOAc en Hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título.

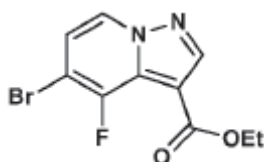
MS m/z 323.9 (M+H)

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



A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (7 g, 21 mmol) en DCM (60 mL), TFA (12 g, 108 mmol) se agrega a 0 a 5° C en forma de gotas durante un periodo de 30 min, luego se agita a temperatura ambiente durante 2 hrs, la masa de reacción se concentra a temperatura por debajo de 40° C bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7 g) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional, MS m/z 223.2 (M+)

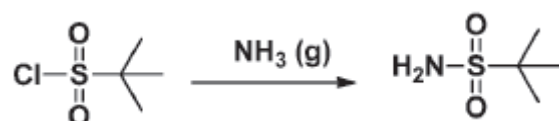
Int- 14: 5 -bromo-4-fluoropirazolo [1,5 -a]piridina-3 –carboxilato de etilo



Se agrega NaNO₂ (2.26 g, 32.89 mmol) en agua (7 mL) en forma de gotas a 0° C a una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(etoxicarbonil)-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-aminio (7 g, 97.5 mmol) en HBr ac. al 47% (56 mL) y se continúa agitación a la misma temperatura durante 30 min. Se agrega CuBr (6.29 g, 44 mmol) en HBr ac. al 47% (56 mL) en forma de gotas a la solución anterior a 0° C y se continúa la agitación a 28° C durante 1 hr. La mezcla de reacción se detiene con agua helada, se extrae en EtOAc, se lava con agua seguido por solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo. El crudo obtenido se purifica

mediante purificación de columna (utilizando 60-120 gel de sílice y 5% de EtOAc en Hexano como eluyente) para proporcionar 5-bromo-4-fluoropirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo. RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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

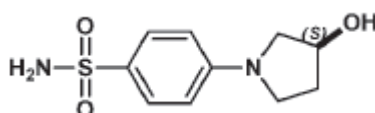


Gas de amonio se purga en cloruro de t-butilsulfonilo (500 mg, 3.2 mmol) en THF (5 mL) a -50°C durante 15 minutos y se continúa la agitación a 20 a 35°C durante 16 h. El precipitado sólido obtenido se filtra; el filtrado recolectado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 350 mg del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.71 (2H, bs), 1.38 (9H, s).

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

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

Int-20: sulfonamida de 4-(3-hidroxipirrolidin-1- il) benceno

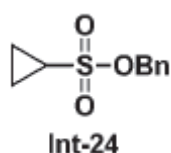


Una solución de 4-fluorobenceno sulfonamida (0.39 g, 2.22 mmol) y S(-)-3-hidroxi-pirrolidina (0.32 g, 2.67 mmol) en DMSO (2 mL) se calienta a 100° C durante 20 h. La reacción se enfría a 25° C y se apaga con agua fría. El sólido separado se filtra y se lava con agua y se seca para proporcionar 4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il) benceno sulfonamida (Int-20) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 243.1 (M+H).

Las sulfonamidas Int-21 a Int-23 se sintetizan siguiendo el procedimiento como se menciona en Int-20 utilizando los haluros de arilo y aminas apropiadas.

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

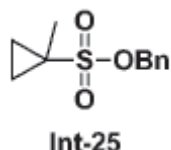
Int-24: ciclopropanosulfonato de bencilo



Se agrega cloruro de ciclopropil sulfonilo (2 g, 14.2 mmol) en forma de gotas a 0° C a una solución de alcohol bencílico (2.1 g, 28.4 mmol) y Piridina (2.35 g, 29.8 mmol) en DCM (20 mL) y se continúa agitación a 25° C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM (100 mL), se lava con en solución de HCl ac. seguido por agua y solución salina; La capa orgánica recolectada se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ciclopropanosulfonato de bencilo. ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ

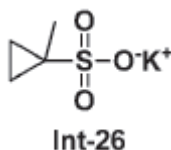
ppm 4.3-4.1 (2H, t), 2.7-2.6 (1H, m), 1.8-1.6 (2H, m), 1.6-1.4 (2H, m), 1.2-1.1 (4H, m), 1.0-0.9 (3H, t).

Int-25: 1-metilciclopropano-1-sulfonato de bencilo



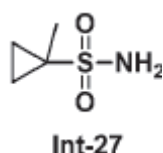
Se agrega n-BuLi (0.78 g, 12.25 mmol) en forma de gotas a -78°C a una solución de sulfonato de bencilciclopropano (2.0 g, 11.2 mmol) en THF (20 mL) y se continúa agitación a la misma temperatura durante 10 min. Se agrega CH_3I (3.98 g, 28.0 mmol) a -78°C , se permite que la reacción se caliente a 0°C con agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se detiene con agua enfriada con hielo, se diluye con acetato de etilo (100 mL), la capa orgánica recolectada se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice y 4% de acetato de etilo en Hexano como eluyente) para proporcionar 1-metilciclopropano-1-sulfonato de bencilo (Int-25). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 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



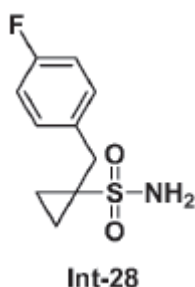
Se agrega KSCN (2.48 g, 25.5 mmol) a una solución de 1-metilciclopropano-1-sulfonato de bencilo (4.9 g, 25.5 mmol) en DME/ H_2O (1: 1, 120 mL) y se continúa agitación a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se lava con n-Pentano y se seca para proporcionar 1-metilciclopropano-1-sulfonato de potasio (Int-26) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Int-27: 1-Metilciclopropano- -sulfonamida



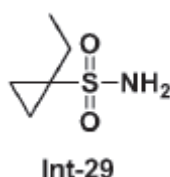
A una solución de 1 -metilciclopropano-1-sulfonato de potasio (4.44 g, 25.5 mmol) en THF (50 mL) a 0° C se agrega POCl₃ (11.7 g, 76.5 mmol) con agitación que mantiene la misma temperatura durante 30 min. Se agrega DIPEA (9.8 g, 76.5 mmol) a la mezcla anterior y se continúa agitación a 25° C durante 2 h. La mezcla de reacción se detiene con agua enfriada con hielo, se extrae en éter de dietilo (3x100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar cloruro de 1 -metilciclopropano -1-sulfonilo en éter de dietilo. La solución etérea seca anterior de cloruro de 1 -metilciclopropano- 1-sulfonilo se enfría a -78° C y se purga con gas de NH₃ durante 30 min. y se permite calentar lentamente la mezcla de reacción a 25° C con agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se filtra a través de lecho de celita y el filtrado se concentra bajo presión reducida y el crudo obtenido de esta manera se lava con n-pentano para proporcionar 1 -metilciclopropano- 1-sulfonamida (Int-27) como sólido marrón pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.7 (2H, s), 1.4 (3H, s), 1.1-1.0 (2H, m) 0.7-0.6 (2H, m).

Int-28: 1-(4-Fluorobencil) ciclopropan -1-sulfonamida



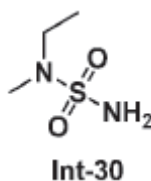
El compuesto del título Int-28 se prepara mediante el método similar como se menciona en Int-27 excepto en Int-25, bromuro de 4-Fluoro bencilo se utiliza en lugar de CH₃I para proporcionar 1.1 g de Int-28 como sólido marrón pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.3-7.2 (5H, m), 6.9 (2H, s), 3.3 (2H, s) 1.2-1.1 (2H, m), 0.5-0.4 (2H, m).

Int-29: 1 -etilciclopropano-1-sulfonamida



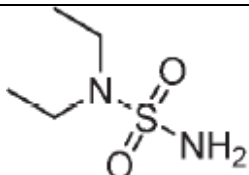
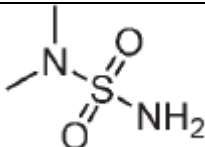
El compuesto del título Int-29 se prepara mediante el método similar como se menciona en Int-27 excepto en Int-25, yoduro de etilo se utiliza en lugar de CH₃I para proporcionar 0.9 g de Int-29 como sólido marrón pálido.

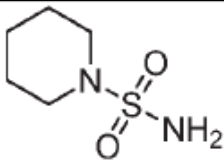
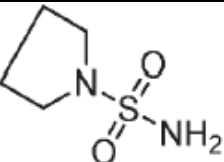
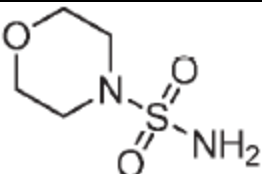
Int-30: N-Etil-N-metil sulfamida



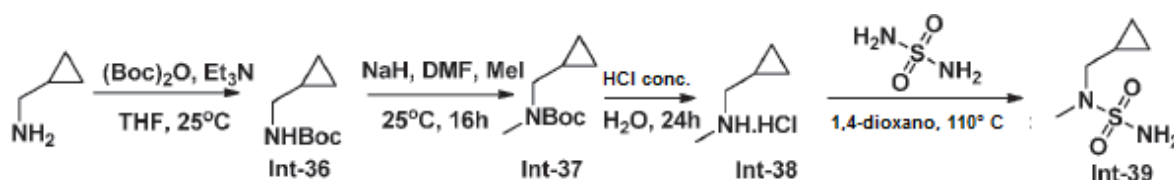
Se agrega amina de N-Etil-N-metilo (2.95 g, 50 mmol) a una solución de Sulfamida (4 g, 41.6 mmol) en 1,4-Dioxano (40 mL) y se continúa agitación a 110° C durante 16 h. La masa de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se purifica mediante purificación de columna (utilizando alúmina neutra y 10 a 70% de acetato de etilo en Hexano como eluyente) para proporcionar sulfamida de N-Etil-N-metilo (Int-30) como aceite amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 y Int-35 se han utilizando el método anterior excepto que se cambia la amina

Intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	ESMS(M+H)
31		N,N-diethylsulfamida	m/z 153.07
32		N,N-Dimetilsulfamida	m/z 125.03

33		Piperidina-1-sulfonamida	m/z 165.07
34		Pirrolidina-1-sulfonamida	m/z 151.03
35		Morfolina-4-sulfonamida	m/z 167.03

Int-39: sulfamida de N-Etil-N-ciclopropilo

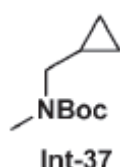


Int-36: (ciclopropilmetil) carbamato de Terc-butilo



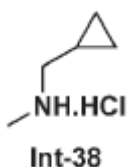
Se agrega Di-terc-butildicarbonato (6.13 g, 6.46 mL, 28.08 mmol) a una solución de amina de Ciclopropil metilo (2 g, 28.1 mmol), Et₃N (2.84 g, 28.1 mmol) y DMAP (0.34 g, 2.8 mmol) en THF (20 mL) a 0 a 5° C y se continúa la agitación a 25° C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con solución salina, seguido por agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar (ciclopropilmetil) carbamato de terc- butilo (Int-36) como aceite amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Int-37: (ciclopropilmetil) (metil) carbamato de Terc-butilo



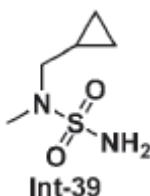
Una solución de (ciclopropilmetil) carbamato de terc-butilo (4 g, 23.4 mmol) en DMF (35 mL) se agrega a una suspensión de NaH (60% suspensión en aceite de mineral) (0.58 g, 25.7 mmol) en DMF (5 mL) a 0 a 5° C, a esta se agrega Yodometano (2.5 mL, 40 mmol) y se continúa la agitación a 25° C durante 16 h. La mezcla de reacción se detiene con agua fría, se extrae con acetato de etilo (3x50 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se purifica mediante cromatografía flash (Biotage, Columna: gel de sílice 12 g tamaño del paquete, carga sólida, Fase móvil: EtOAc en n-Hexano: 0 a 5% como eluyente) para proporcionar (ciclopropilmetil) (metil)carbamato de terc-butilo (Int-37) como aceite amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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).

Int-38: Clorhidrato de 1 -Ciclopropil-N-metilmetanamina



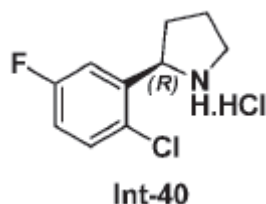
Se agrega HCl Conc. (0.6 mL) a una solución de (ciclopropilmetil) (metil) carbamato de terc-butilo (2 g, 10.8 mmol) en H_2O (20 mL) a 0 a 5° C y se continúa la agitación a 25° C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de 1-Ciclopropil-N-metilmetanamina (Int-38) (1.24 g cr.). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 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).

Int-39: Sulfamida de N-Etil-N-ciclopropilo



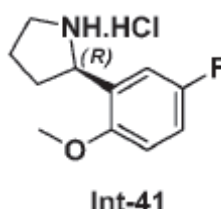
El compuesto del título Int-39 se sintetiza mediante un método similar como aquel del Int-30 excepto Int-38 se utiliza en lugar de amina de N-Etil-N-metilo para proporcionar sulfamida de N-Etil-N-ciclopropilo (Int-39) como aceite amarillo pálido. ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.7 (2H, s), 2.8-2.7 (2H, d), 2.7 (3H, s), 1.0-0.9 (1H, m), 0.5-0.4 (2H, m), 0.2-0.1 (2H, m).

Int-40: Clorhidrato de (R)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil) pirrolidina (Int-40)



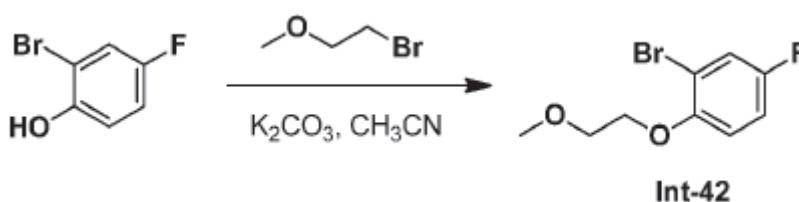
El compuesto del título se prepara mediante el método similar a aquel mencionado para el Int-6 utilizando 2-cloro-5-fluoro-1-bromobenceno en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto del título (Int-40) como sólido rosa pálido. MS (ESI): m/z 200.1 (M+H).

Int-41: Clorhidrato de (R)-2-(5-Fluoro-2-metoxifenil) pirrolidina



El compuesto del título se prepara mediante el método similar a aquel mencionado para Int-6 utilizando 2-bromo-4-fluoro-anisol en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto del título Int-41 como sólido blanco. MS (ESI): m/z 195.9 (M+H).

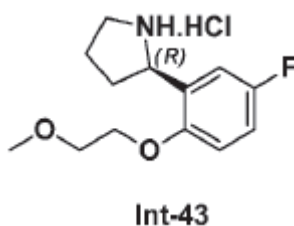
Int-42: 2-Bromo -4-fluoro-1-(2-metoxietoxi) benceno



Se agrega 1-bromo-2-metoxi etano (5.49 g, 39.5 mmol) a una mezcla de 2-bromo-4-fluoro fenol (5 g, 26.18 mmol) y K_2CO_3 (11.5 g, 83.25 mmol) en CH_3CN

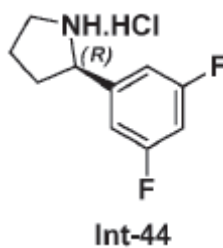
(41.5 mL) y se continúa agitación a 80° C durante 16 hr. La mezcla de reacción se detiene con solución de NaOH ac. 1 M, se extrae con éter de dietilo (3x100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice y 2% de acetato de etilo en hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto deseado (Int-42). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 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: Clorhidrato de (R)-2-(5-Fluoro-2-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidina



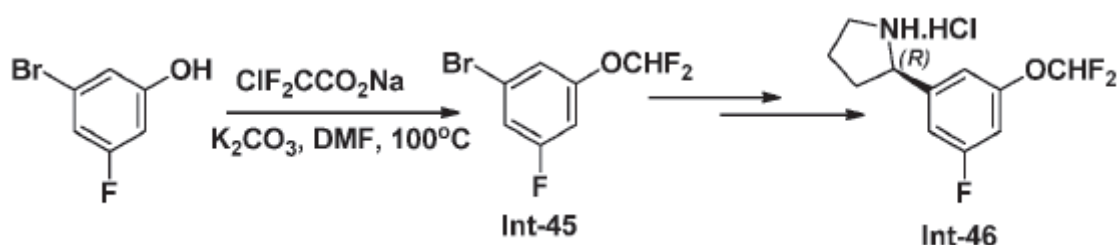
El compuesto del título (Int-43) se prepara mediante el método similar a aquel mencionado para Int-6 utilizando 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)benceno (Int-42) en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto deseado (Int-43) como un sólido. MS (ESI): m/z 240.2 (M+H).

Int-44: Clorhidrato de (R)-2-(3, 5-Difluorofenil) pirrolidina

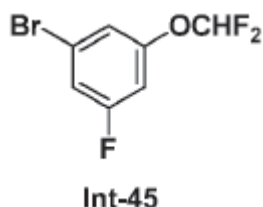


El compuesto del título (Int-44) se prepara mediante el método similar a aquel mencionado para Int-6 utilizando 3,5-difluoro-1-bromobenceno en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto del título (Int-44) como sólido blanco. MS (ESI): m/z 184 (M+H).

Int-46: Clorhidrato 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 mmol) en DMF (4.5 mL) se agrega K_2CO_3 (0.9 g, 6.54 mmol) y se agita a 25°C durante 10 min. Se agrega agua (0.5 mL) a la mezcla anterior seguida por adición de sal de sodio de ácido 2-Cloro-2,2,-difluoro acético (0.6 g, 3.93 mmol) y se continúa la agitación a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfría a 25°C y se diluye con acetato de etilo, se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice y 2% de acetato de etilo en Hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto deseado (Int-45). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.2-6.9 (2H, m), 6.8-6.7 (1H, d), 6.7-6.2 (1H, m).

Int-46: Clorhidrato de (R)-2-(3 -(Difluorometoxi)-5 -fluorofenil)pirrolidina



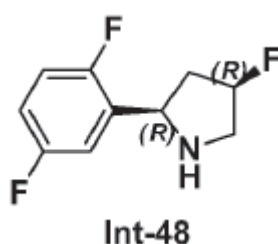
El compuesto del título (Int-46) se prepara mediante el método similar a aquel mencionado para Int-6, utilizando 1-bromo-3-(difluorometoxi)-5-fluorobenceno (Int-45) en lugar de 2,5-difluoro-1-bromobenceno para proporcionar el compuesto del título (Int-46) como un líquido marrón espeso. MS (ESI): m/z 232.2 (M+H).

Int-47: Síntesis de clorhidrato de (2R, 4S)-2-(2, 5-difluoro fenil)-4-fluoropirrolidina



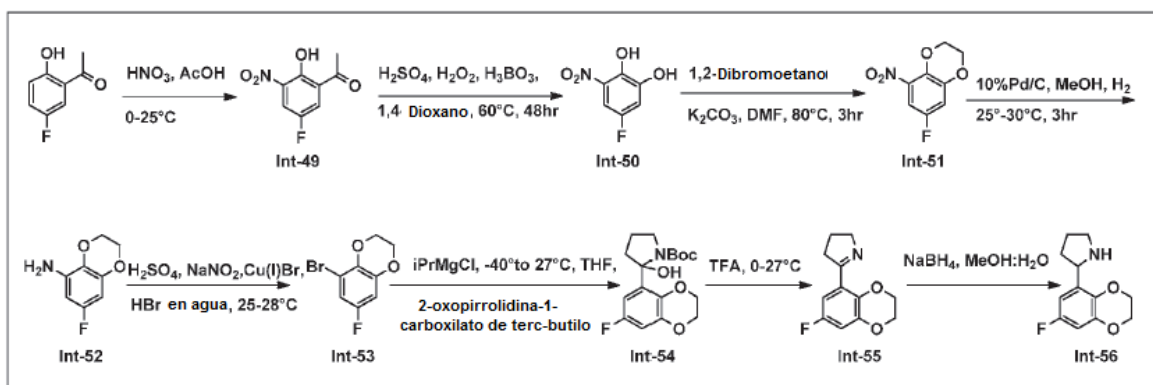
El compuesto del título se prepara mediante el método similar a aquel mencionado en el documento WO2009140128 para proporcionar el Int-47 como sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 202.1 (M+H).

Int-48: Síntesis de (R)-2-(2, 5-difluorofenil)-4, 4-difluoropirrolidina hidrocloreuro

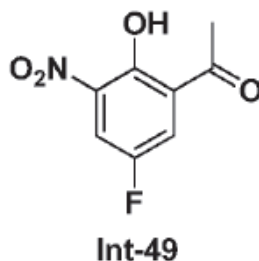


El compuesto del título Int-48 se prepara al seguir el método similar a aquel mencionado en el documento WO2009140128. MS (ESI): m/z 220.4 (M+H).

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

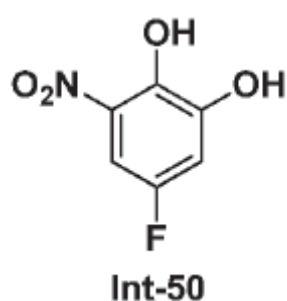


Int-49: 1-(5-Fluoro-2-hidroxi-3-nitrofenil) etanona



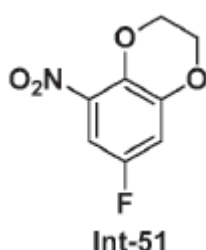
Se agrega HNO_3 conc. (22.49 g, 357 mmol) a una solución 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil) etanona (50 g, 325 mmol) en ácido acético (300 mL) a 0°C y se continúa la agitación a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se detiene con agua enfriada con hielo. El sólido separado se filtra y se lava con agua fría y se seca para proporcionar 1-(5-fluoro-2-hidroxi-3-nitrofenil) etanona (Int-49) como sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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 -nitrobencono- 1, 2-diol



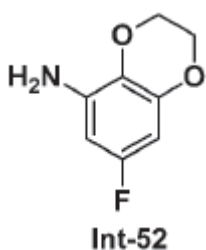
Se agrega H_2SO_4 (50 mL) a una solución de H_3BO_3 (89.3 g, 1.4 mol) en 1,4-Dioxano (300 mL) a 0°C y se agita a 28°C durante 1 h. Se agrega 1-(5-fluoro-2-hidroxi-3-nitrofenil) etanona (50 g, 289 mmol) en forma de porción a la solución anterior durante 1 h, manteniendo la temperatura a 0°C , después que se completa la adición, la mezcla de reacción se calienta a 25°C y se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se detiene con agua fría, el sólido separado se recolecta mediante filtración. El sólido se suspende en éter de dietilo (500 mL) y se filtra para eliminar la masa inorgánica insoluble, la capa de éter se lava con agua fría (2 a 3 veces) seguida por solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el sólido pegajoso crudo. El sólido crudo se tritura sobre n-Hexano y se filtra para proporcionar 5 -fluoro-3 -nitrobencono-1,2-diol (Int-50) como sólido amarillo pálido. MS (ESI): m/z 171.9 (M-l).

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



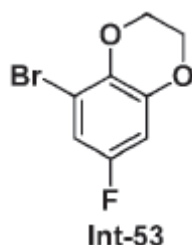
Se agrega K_2CO_3 (15.27 g, 110.6 mmol) a una solución de 5-fluoro-3-nitrobenzeno-1,2-diol (5 g, 28.9 mmol) en DMF (35 mL) seguida por la adición de 1,2-Dibromoetano (13.63 g, 6.25 mL, 72.5 mmol) y se continúa la agitación a 80° C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua fría, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se purifica mediante MPLC (gel de sílice, Fase móvil: acetato de etilo en n-Hexano 0 a 5% como eluyente) para proporcionar 7-fluoro-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (Int-51) como sólido amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 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



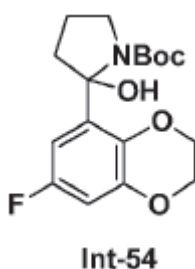
Se agrega 10% de Pd/C (400 mg) a una solución de 7-fluoro-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (2.0 g, 10 mmol) en metanol (50 mL) y se continúa la agitación a 25° C bajo atmósfera de H_2 durante 3 h. La mezcla de reacción se filtra sobre lecho de celita y se lava con metanol. El filtrado y los lavados se concentran bajo presión reducida para proporcionar 7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina (Int-52) como líquido marrón pálido. MS (ESI): m/z 170.1 (M+H).

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



Se agrega lentamente NaNO_2 (2.69 g, 39.9 mmol) en agua (20 mL) a 0°C a una solución de 7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina (4.5 g, 26 mmol) en HBr ac. al 47% (20 mL) y se continúa agitación a la misma temperatura durante 30 min. La solución de sal de diazonio anterior se agrega lentamente a una solución de CuBr (5.7 g, 39.9 mmol) en HBr ac. al 47% (25 mL) a 0°C y se agita a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción se detiene con agua helada, se extrae con acetato de etilo (3x50 mL), se lava con agua seguido por solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo. El crudo se purifica mediante purificación de columna (utilizando gel de sílice y 0 a 5% de acetato de etilo en Hexano como eluyente) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-2, 3-dihidrobenzo[b] [1,4] dioxina (Int-53) (5.9 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.9-6.84 (1H, dd), 6.6-6.5 (1H, dd), 4.3-4.3 (4H, m).

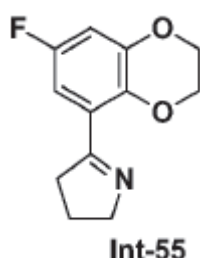
Int-54: Terc-butil-2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2-hidroxipirrolidina-1-carboxilato



Se agrega una solución de cloruro de isopropil magnesio en THF (2M, 5.39 mL, 10.78 mmol) a una solución de 5-bromo-7-fluoro-2, 3-dihidrobenzo[b] [1,4] dioxina (Int-53) (1 g, 4.31 mmol) en THF (10 mL) a -45°C en forma de gotas y luego se deja calentar hasta 5°C durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -45°C y una solución de 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc- butilo (1.6 g, 8.62 mmol) en THF (10 mL) se agrega en forma de gotas manteniendo la temperatura a -45°C . La mezcla de reacción se calienta a 25°C y se agita durante 1 h y luego se apaga con solución de NH_4Cl saturada

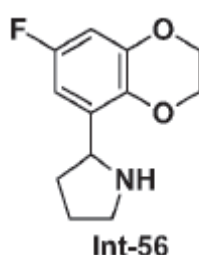
(100 mL). La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3x30 mL) y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice y 20% de acetato de etilo Hexano como eluyente) para proporcionar 5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (Int-54). MS (ESI) m/z 340 (M+I).

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



Se agrega TFA (0.09 mL, 1.18 mmol) a una solución de 5-(7-fluoro- 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (0.04 g, 0.117 mmol) en DCM (5 mL) a 0° C y se continúa la agitación a 25° C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se diluye con acetato de etilo, se lava con solución NaHCO₃ saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)- 3,4- dihidro-2H-pirrol (Int-55). MS (ESI) m/z 222 (M+H)

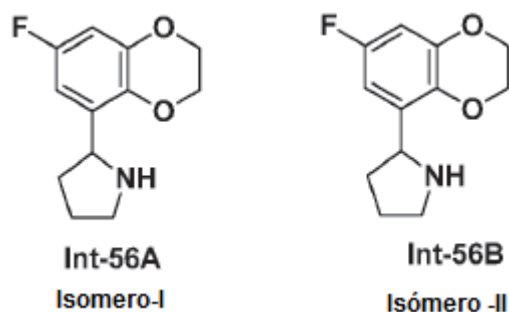
Int-56: 2-(7-Fluoro-2, 3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidina



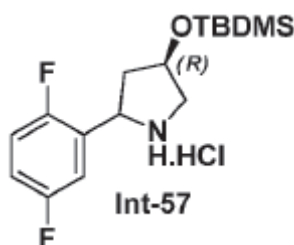
Se agrega NaBH₄ (0.25 g, 6.69 mmol) a una solución de 5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-5-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol (Int-55) (0.8 g, 3.34 mmol) en una mezcla de MeOH y H₂O (3: 1, 20 mL) y se agita a 25° C durante 2 h. La mezcla de reacción se detiene con solución de HCl acuosa 1N (50 mL) y se hace básica con solución de NaOH acuosa 2N a pH 8 y se extrae con DCM (3x20 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo

presión reducida para proporcionar 2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-5-il)pirrolidina (Int-56). MS (ESI) m/z 224.5 (M+H).

La mezcla enantiomérica anterior se separa en una columna HPLC quiral preparativa (Chiral pak IC (10 mmx250mmx5u) flujo: 7 mL/min; 95:5:: Hexano: 0.1% de etanolamina en EtOH (isocrático) para proporcionar dos isómero, 240 mg (Int-56 A) y 233 mg (Int-56B)

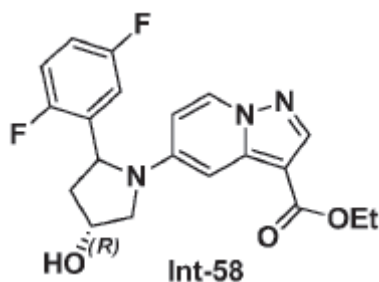


Int-57: Clorhidrato de (4R)-4-((terc-butildimetilsilil) oxi)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidina



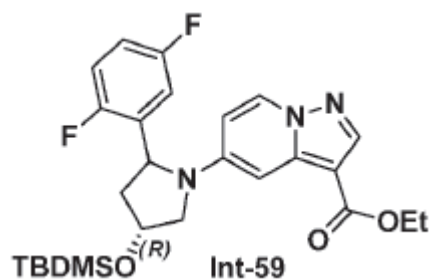
Se agrega TFA (0.27 mL, 0.414 g, 3.63 mmol) a una solución de 4-((terc-butildimetilsilil) oxi)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidina- 1-carboxilato de (4R)-terc-butilo (0.5 g, 1.21 mmol) en DCM (10 mL) a 0° C y se continúa la agitación a 28° C durante 2hr. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato 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-hidroxipirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxilato de etilo



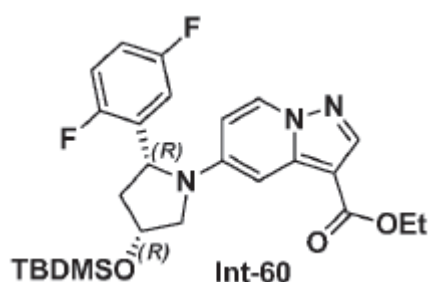
El compuesto del título (Int-58) se prepara mediante el método similar a aquel mencionado para Int-84, al utilizar 5-bromopirazolo [1, 5a] piridina-3-carboxilato de etilo y clorhidrato de (4R)-4-((terc-butildimetilsilil) oxi)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidina (Int-57) para proporcionar (0.26 g, crudo) como sólido blanco después de desprotección in situ del grupo OTBDMS a grupo funcional 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] piridina-3-carboxilato de etilo



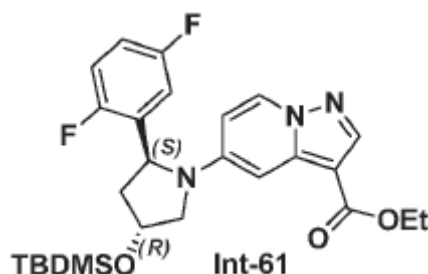
Se agrega TBDMSCl (0.093 g, 0.62 mmol) a 0° C a una solución de 5-((4R)-2-(2, 5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il) pirazolo[1, 5-a] piridina-3-carboxilato de etilo (Int-58) (0.2 g, 0.52 mmol) en DMF (5 mL) seguido por Imidazol (0.1 g, 1.55 mmol) y se continúa agitación a 28° C durante 1 hr. La mezcla de reacción se apaga con agua helada, se extrae en DCM, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 5-((4R)-4-((terc-butildimetilsilil) oxi)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxilato (Int-59) (0.28 g, Crudo) como aceite marrón.

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



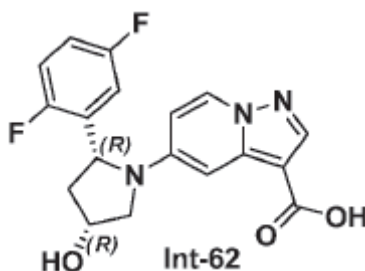
La mezcla diastereomérica (Int-59) obtenida se purifica mediante Cromatografía Flash (Biotage, Column: Gel de sílice 25g tamaño del paquete, Fase móvil: EtOAc en n-Hexano: 0 a 12% como eluyente) para proporcionar 5-((2R, 4R)-4-((terc-butildimetilsilil) oxi)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxilato de etilo (Isómero-I) (Int-60) como sólido amarillo. MS(ESI) m/z 502.2(M+H) y

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



como sólido amarillo. MS(ESI) m/z 502(M+H)

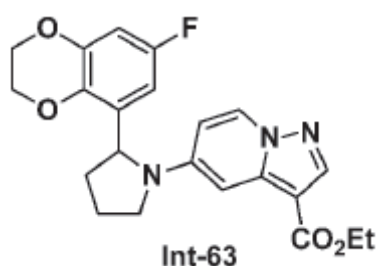
Int-62: ácido 5-((2R, 4R)-2-(2, 5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxílico



Se agrega solución ac. 1 M de LiOH.H₂O (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] piridina-3-carboxilato de etilo (Isómero-I) (Int-60) (0.07 g, 0.14 mmol) en EtOH (5 mL) y se continúa la agitación a 90° C durante 8 h. La mezcla

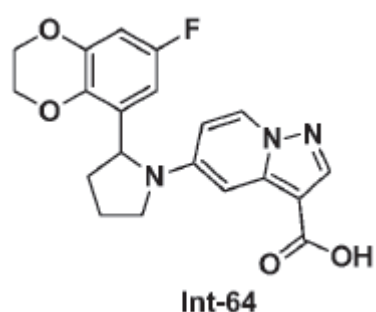
de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo obtenido de esta manera se diluye con agua fría, se acidifica con solución de ácido cítrico, se filtra el sólido precipitado para proporcionar ácido 5-((2R, 4R)-2-(2, 5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxílico (Int-62) como sólido 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] piridina-3-carboxilato de etilo (Isómero-I)



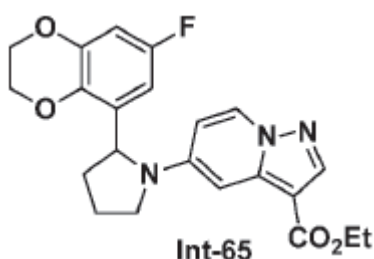
El compuesto del título (Int-63) se prepara mediante el método similar a aquel para el Int-84 utilizando 2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenzo[b] [1, 4] dioxin-5-il)pirrolidina ((Int-56A) y 5-bromopirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxilato de etilo para proporcionar como sólido marrón pálido. LCMS (ESI): m/z 412.85 (M+H).

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



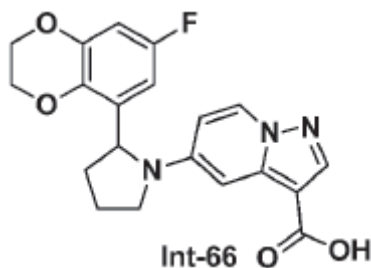
El compuesto del título (Int-64) se prepara mediante el método similar a aquel del Int-85 que emplea el Int-63 para proporcionar como sólido blanco. LCMS (ESI): m/z 384.2 (M+H).

Int-65: 5-(2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenzo [b] [1, 4] dioxin-5-il) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxilato de etilo (Isómero-II)



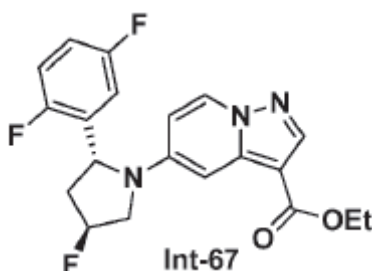
El compuesto del título (Int-65) se prepara mediante el método similar a aquel del Int-84 utilizando 2-(7-fluoro-2, 3-dihidrobenzo[b] [1, 4] dioxin-5-il) pirrolidina (Int-56B)) y 5-bromopirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxilato de etilo para proporcionar como sólido marrón pálido. LCMS (ESI): m/z 412.85(M+H).

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



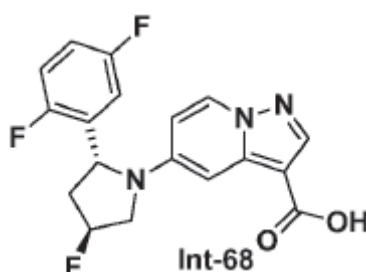
El compuesto del título (Int-66) se prepara mediante el método similar a aquel del Int-64 que emplea el Int-65 para proporcionar como sólido blanco. LCMS (ESI): m/z 384.2(M+H).

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



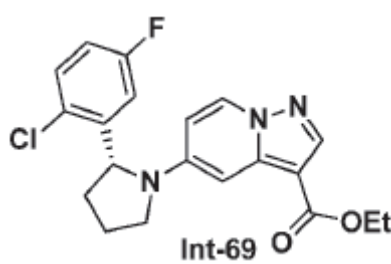
El compuesto del título (Int-67) se prepara mediante el método similar a aquel para el Int-84 utilizando clorhidrato de (2R, 4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (Int-47) y 5-bromopirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxilato de etilo para proporcionar como sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z 390.8 (M+H).

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



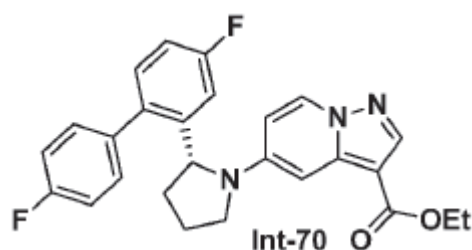
El compuesto del título (Int-68) se prepara mediante el método similar a aquel del Int-85 que emplea el Int-67 para proporcionar como sólido blanco. LCMS (ESI): m/z 362.8 (M+H).

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



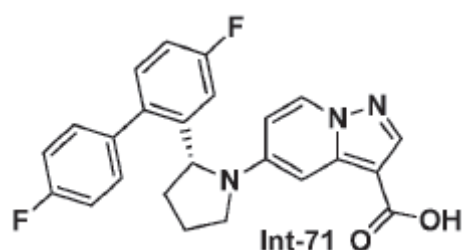
Una mezcla de 5-bromopirazolo [1, 5a] piridina-3-carboxilato de etilo (1.3 g, 4.85 mmol), clorhidrato de (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil) pirrolidina (Int-40) (1.13 g, 4.85 mmol) y K_3PO_4 (3.08 g, 14.5 mmol) en 1, 4-Dioxano (20 mL) se desgasifica con gas argón durante 15 min. Se agregan $Pd_2(dba)_3$ (0.313 g, 0.34 mmol) y BINAP (0.24 g, 0.39 mmol) a la mezcla anterior y se continúa la agitación a 100° C durante 2h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfría y se filtra sobre un lecho de celita. El lecho de celita se lava con acetato de etilo. El filtrado obtenido de esta manera se lava adicionalmente con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice y 20% de EtOAc en Hexano como eluyente) para proporcionar 5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de (R)-Etilo (Int-69) como un sólido 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]piridina-3-carboxilato de (R)-Etilo



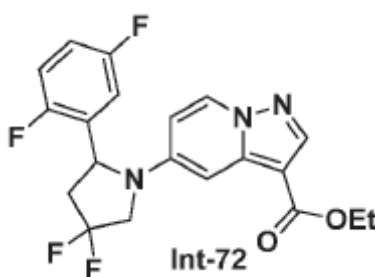
El CS_2CO_3 (0.75 g, 2.32 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) se desgasifica con gas argón durante 15 min. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.052 g, 0.23 mmol) y X-Phos (0.22 g, 0.45 mmol) se agregan a la mezcla anterior y se desgasifica con gas argón durante 15 min. 5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3 -carboxilato de (R)-Etilo (Int-69) (0.3 g, 0.77 mmol) seguido por ácido 4-Fluorofenilborónico (0.54 g, 3.87 mmol) y de nuevo se desgasifica con gas argón durante 15 min. se agrega KI (0.025 g, 0.25 mmol) a la mezcla anterior y se continúa la agitación a 100° C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfría a 28° C, se diluye con EtOAc, se filtra a través de papel filtro whatman, el filtrado recolectado se lava con agua, se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purifica mediante cromatografía flash (Biotage, Columna: Gel de sílice 12 g de tamaño del paquete, 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] piridina-3 -carboxilato de (R)-Etilo (Int-70) como masa pegajosa blancuzca. 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] piridina-3 -carboxílico



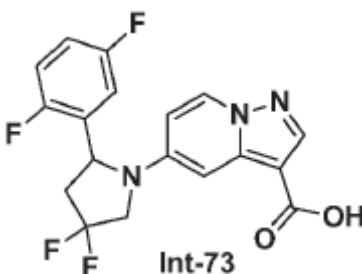
El compuesto del título (Int-71) se prepara mediante el método similar a aquel del Int-85 que emplea el Int-70 para proporcionar como sólido blanco. MS (ESI): m/z 420.2 (M+H).

Int-72: 5-(2-(2, 5-difluorofenil)-4, 4-difluoropirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3 – carboxilato de etilo



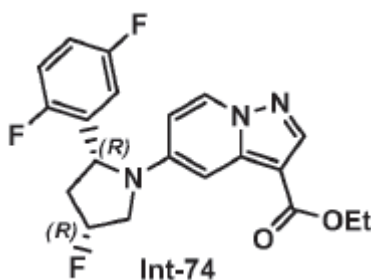
El compuesto del título (Int-72) se prepara mediante el método similar a aquel para el Int-84 utilizando clorhidrato de (R)-2-(2, 5-difluorofenil)-4, 4-difluoropirrolidina y 5-bromopirazolo [1, 5-a] piridina-3 -carboxilato de etilo para proporcionar como sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z 408.1 (M+H).

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



El compuesto del título (Int-73) se prepara mediante el método similar a aquel del Int-85 que emplea el Int-72 para proporcionar como sólido blanco. LCMS (ESI): m/z 379.8 (M+H).

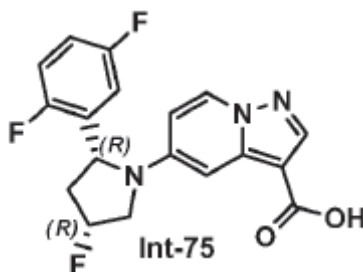
Int-74: 5-((2R, 4R)-2-(2, 5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3 –carboxilato de etilo



El compuesto del título (Int-74) se prepara mediante el método similar a aquel para el Int-84 utilizando clorhidrato de (2R, 4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-

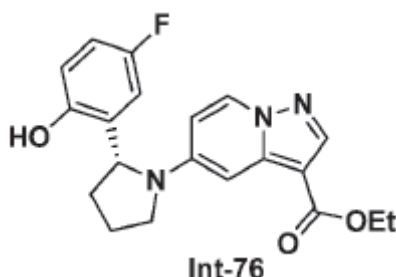
fluoropirrolidina (Int-48) y 5-bromopirazolo [1,5 -a] piridina-3 -carboxilato de etilo para proporcionar como líquido amarillo. LCMS (ESI): m/z 390.2 (M+H).

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



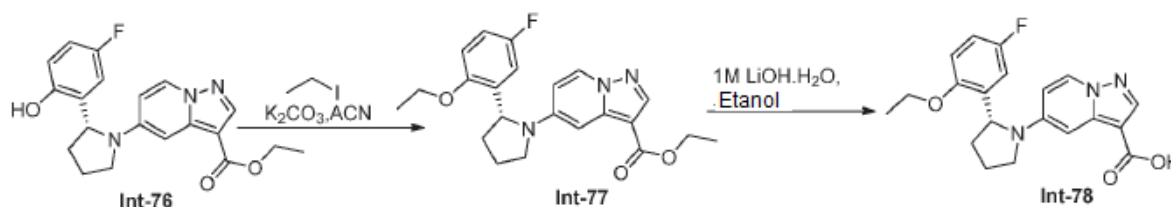
El compuesto del título (Int-75) se prepara mediante el método similar a aquel del Int-85 utilizando Int-74 para proporcionar como sólido blancuzco. LCMS (ESI): m/z 362.2 (M+H).

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



A una solución agitada de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1, 5 -a]piridina-3 -carboxilato de (R)-etilo (sintetizado de forma similar a aquel del Int-84 utilizando el intermedio 41) (1.2 g, 3.13 mmol) en 25 mL de DCM, se agrega borontribromuro 1.0 M (15.6 mL, 39.2 g, 15.65 mmol) a -70° C y se agita a -70° C a temperatura ambiente durante 16 h. La masa de reacción se detiene con 5 mL de agua enfriada con hielo y se agita durante 15 min. La mezcla de reacción se diluye con DCM (50 mL) y la capa orgánica se lava con agua seguida por solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar del compuesto del título (Int-76) como sólido blancuzco. 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]piridina-3-carboxílico



Int-77: (R)-etil5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3 - carboxilato

Se agrega yodoetano (0.17 g, 1.08 mmol) a una mezcla de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxilato de (R)-etilo (Int-76) (0.2 g, 0.54 mmol) y K_2CO_3 (0.23 g, 1.62 mmol) en CH_3CN (10 mL) y se continúa agitación a 80° C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 mL), se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice y 2% de acetato de etilo en hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto deseado (Int-77). MS (ESI): m/z 398.1 (M+H).

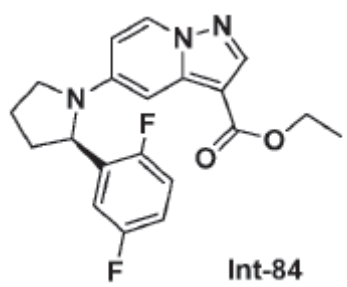
Int-78: ácido (R)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

Se agrega solución ac. 1 M de $LiOH \cdot H_2O$ (0.4 mL) a una solución agitada de 5 -(2-(2-etoxi-5 -fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carboxilato de (R)-etilo (Int-77) (0.12 g, 0.32 mmol) en etanol (5 mL) y se continúa la agitación a 90° C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se diluye con agua fría (20 mL) y se acidifica con solución de HCl 2N a pH=2, el precipitado sólido se filtra y se seca para proporcionar el compuesto deseado (Int-78) como sólido amarillo. MS (ESI): m/z 370.3 (M+H).

Los siguientes intermedios (Int-79 a Int-83) se preparan mediante un método sustancialmente similar a aquel mencionado para el Int-78 excepto un haluro de alquilo adecuado o O-mesilato se utiliza en lugar de yoduro de etilo en Int-77.

Intermedi o	Estructura	Nombre IUPAC	ESMS(M+H)
Int-79		Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2trifluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxílico	m/z 412.1
Int-81		Ácido (R)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico	m/z 396.1
Int-82		Ácido (R)-5-(2-(2-fluoro(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico	m/z 388.1
Int83		Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1.5-a]piridina-3-carboxílico	m/z 400.1

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

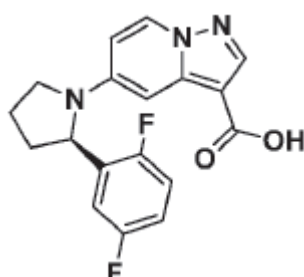


Una mezcla de -bromopirazolo[1,5a]piridina-3-carboxilato de etilo (2 g, 7.49 mmol), clorhidrato de (R)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidina (Int-6) (1.65 g, 7.49 mmol) y Cs_2CO_3 (7.3 g, 22.47 mmol) en 1,4-Dioxano(35 mL) se desgasifica con gas argón durante 15 min. Se agregan $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (480 mg, 0.52 mmol) y BINAP (380 mg, 0.59 mmol) a la mezcla anterior y se continúa la agitación a 100° C durante 2h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfría y se filtra sobre un lecho de celita. El lecho de celita se lava con acetato de etilo. El filtrado obtenido de esta manera se lava adicionalmente con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice 60-120, y 30% de EtOAc en Hexano como eluyente) para proporcionar 1.8 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 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=8Hz), 6.16-6.13(1H, m), 5.11(1H, d, J=8.1Hz), 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).

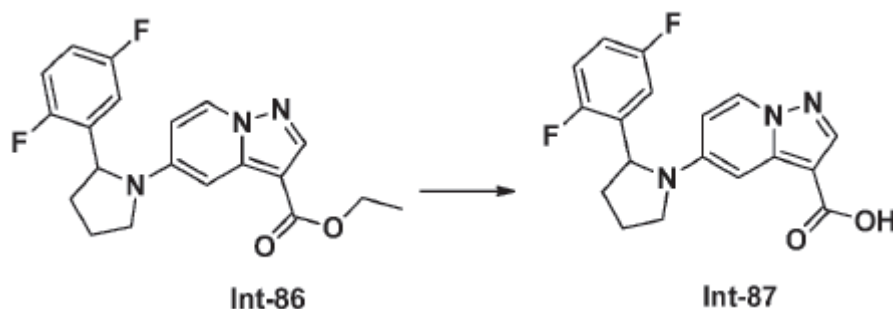
Int-85: ácido (R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5a]piridina-3-carboxílico



Se agrega $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.679 mg, 16.2 mmol) en agua (5 mL) a una solución agitada de Int-84 (1.8 g, 4.85 mmol) en EtOH (30 mL) y se continúa la agitación a temperatura de reflujo durante 12-16 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo obtenido de esta manera se diluye con agua fría, se acidifica con solución de HCl acuosa 2N, se filtra el sólido precipitado para proporcionar 1.2 g del compuesto del título como un sólido blancuzco.

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

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



Int-86: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

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

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.52-8.50 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 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, $J=7.6\text{Hz}$), 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).

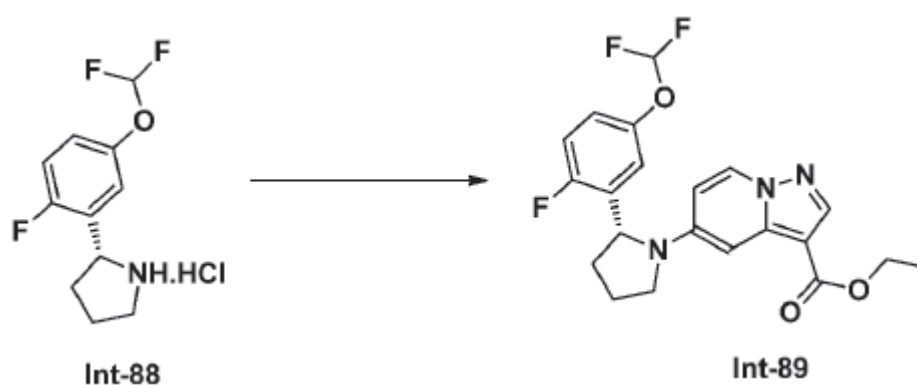
Int-87: ácido 5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5a]piridina-3-carboxílico

Se agrega solución de NaOH acuosa 5 N (2 mL) a una solución agitada de Int-86 (50 mg, 0.134 mmol) en una mezcla de MeOH(4 mL) y THF(4 mL) y se continúa agitación a 80° C durante 4h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo obtenido de esta manera se diluye con agua fría, se acidifica con solución de HCl concentrada para obtener un precipitado sólido. Este precipitado sólido se filtra y se seca bien para proporcionar 18 mg de ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico como sólido blancuzco.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.82(1H, s), 8.46(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.08(1H, s), 7.40 a 7.30 (1H, m), 7.20 a 7.10(1H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 6.67(1H, s), 6.39(1H, s), 5.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 3.80-3.70 00(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.50-3.30 (1H, m), 2.44(1H, m), 2.10-1.85(3H, m).

MS (ESI): m/z 344.2 (M+H).

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



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

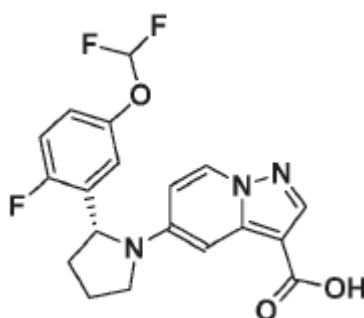
Este compuesto se prepara mediante el método sustancialmente similar a la preparación del Int-6 utilizando 2-bromo-4-(difluorometoxi)-1-fluorobenceno (*J. Med. Chem.* 2003, 46, 1016-1030).

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

El compuesto del título se prepara mediante el método sustancialmente similar a aquel para el Int-84, para proporcionar el crudo, que se purifica mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice 60-120, y 5% de EtOAc en Hexano como eluyente) para proporcionar 140 mg del compuesto del título.

MS (ESI): m/z 420 (M+H).

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

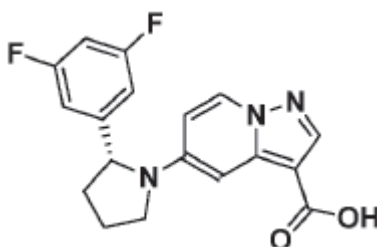


El compuesto del título se prepara mediante el método sustancialmente similar a aquel para el Int-85, para proporcionar 85 mg del compuesto del título.

^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 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 a 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 ($\text{M}+\text{H}$).

Int-91 ácido (R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

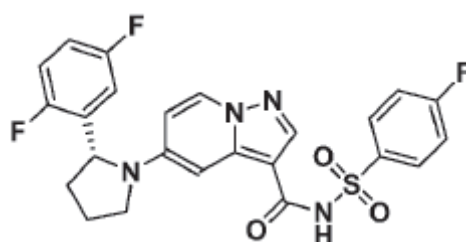


El compuesto del título se prepara mediante un método sustancialmente similar a aquel del Int-84 utilizando 5-bromopirazolo[1,5a]piridina-3-carboxilato de y clorhidrato de (R)-2-(3, 5-Difluorofenil) pirrolidina (Int-44), seguido por hidrólisis similar a aquella del Int-85 para proporcionar un sólido blanco.

MS (ESI): m/z 344.2 ($\text{M}+\text{H}$).

Síntesis de compuestos de la fórmula I

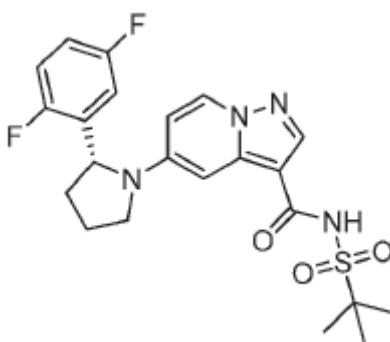
Ejemplo- 1: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida



Se agrega EDCl (111 mg, 0.5 mmol) a una solución de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (100 mg, 0.29 mmol) en DCM (4 mL) seguido por DMAP (36 mg, 0.29 mmol) y 4-fluorobencenosulfonamida (56 mg, 0.31 mmol) y se continúa la agitación a 20 a 35° C durante 20h. La mezcla de reacción se detiene con agua, se extrae en EtOAc, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo. El compuesto crudo se purifica mediante Columna HPLC Preparativa HPLC: 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 Índice de flujo: 20 mL/min] para proporcionar 9.3 mg del compuesto del título. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 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, d, $J=7.6\text{Hz}$), 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).

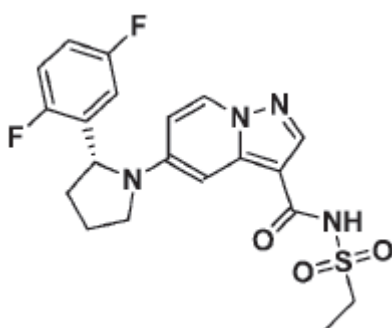
Ejemplo-2: (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida



A una solución agitada de ácido (R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxílico (170 mg, 0.49 mmol) en DCM seco (10 mL) se agrega EDCl (288 mg, 1.5 mmol) seguido por DMAP (0.18 g, 1.4 mmol) y se continúa la agitación a 25° C durante 2 h. A la mezcla de reacción se agrega terc-butyl sulfonamida (67 mg, 0.49 mmol) y se continúa la agitación a 25° C durante 72

h. La mezcla de reacción se diluye con DCM (50 mL) y la capa orgánica se lava con solución de KHSO_4 acuosa saturada seguida por solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo, que se purifica mediante cromatografía flash combinada seguida por re-cristalización a partir de EtOH para proporcionar (R)-N-(terc-butilsulfonyl)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida como sólido blanco. MS (ESI): m/z 463.2 (M+H).

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

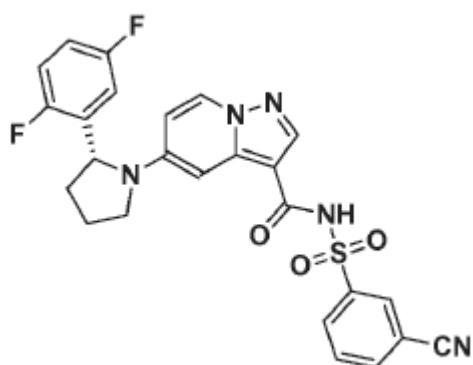


El compuesto del título se prepara mediante el método sustancialmente similar a aquel mencionado en el Ejemplo-2 utilizando Etanosulfonamida para proporcionar el crudo. El compuesto crudo se purifica mediante Columna HPLC Preparativa: 21.2 x 150 x 5um, Zorbax, Eclipse,C-18, Fase móvil-A: 0.1% de TFA en Agua, B:ACN, Gradiente (Tiempo /%B): 0/30, 2/40, 5/80 y Índice de flujo: 20 mL/min] para proporcionar 12 mg del compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 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)sulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina- -carboxamida

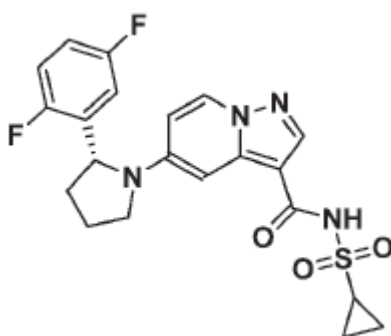


El compuesto del título se prepara mediante el método de acoplamiento similar como se menciona en el Ejemplo-2, utilizando 3-cianobencenosulfonamida para proporcionar el crudo. El crudo se purifica mediante Columna HPLC Preparativa: 21.2 x 150 x 5um, Zorbax, XDB, C-18(#22), Fase móvil-A: 0.1% de TFA en agua, B:ACN, Gradiente (Tiempo /%B): 0/30, 5/40, 6/80 y índice de flujo: 20 mL/min] para proporcionar 46 mg del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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).

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]piridina-3-carboxamida



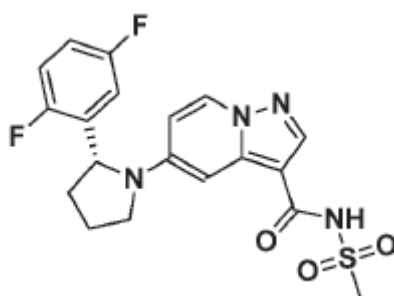
El compuesto del título se prepara mediante un método de acoplamiento sustancialmente similar a aquel mencionado en el Ejemplo-2 utilizando ciclopropano sulfonamida en lugar de 4-fluorobencenosulfonamida para proporcionar el crudo. El crudo se purifica mediante Columna HPLC Preparativa: 19 x 150 x 5um, Zorbax, XDB, C-18(#22), Fase móvil-A: 0.1% de TFA en agua,

B:ACN, Gradient (Time/%B): 0/30, 2/40, 10/80 y índice de flujo: 20 mL/min] para proporcionar 8 mg del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51-8.49 (2H, m), 7.40 a 7.30 (1H, m), 7.20 a 7.12 (1H, m), 6.956.85 (2H, m), 6.46-6.40 (1H, bs), 5.20 a 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 ($\text{M}+\text{H}$).

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



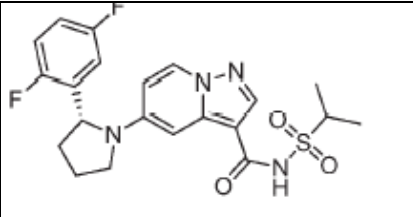
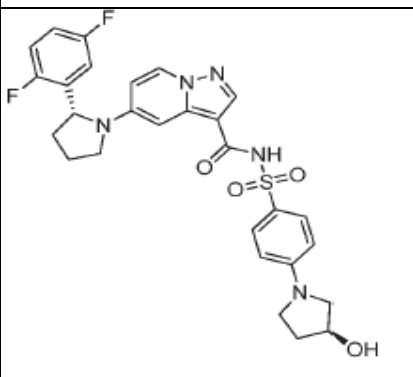
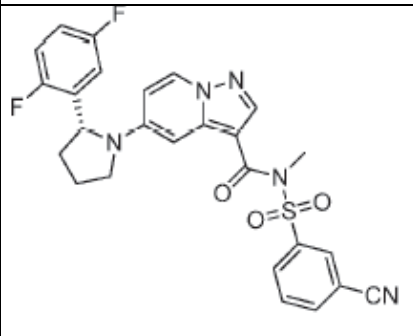
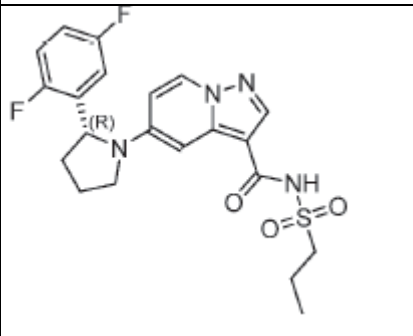
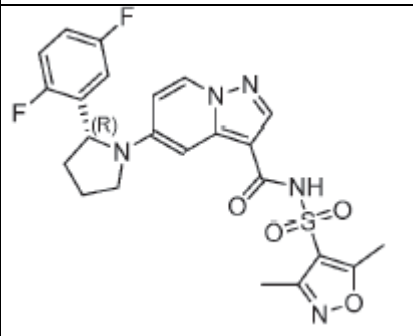
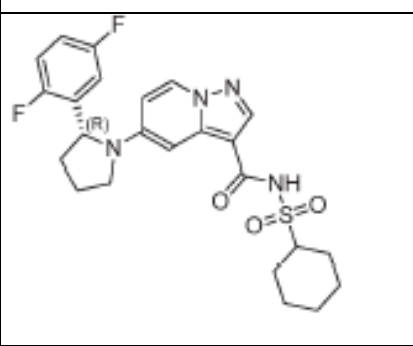
El compuesto del título se prepara mediante el método de acoplamiento similar como se menciona en el Ejemplo-2, utilizando Metano sulfonamida para proporcionar el crudo. El crudo se purifica mediante Columna HPLC Preparativa: 19 x 150 x 5um, Xbridge, C-18(#22), Fase móvil-A: 0.1% de TFA en agua, B:ACN, Gradiente (Tiempo /%B): 0/40, 2/40, 7/60 y índice de flujo: 15 mL/min] para proporcionar 16 mg del compuesto del título.

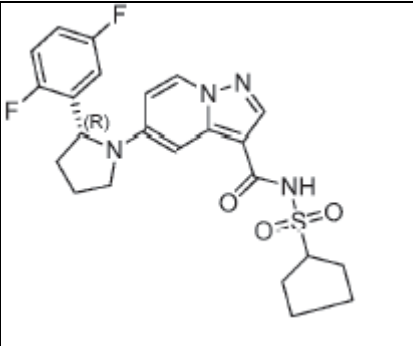
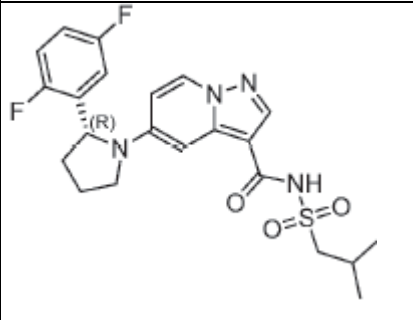
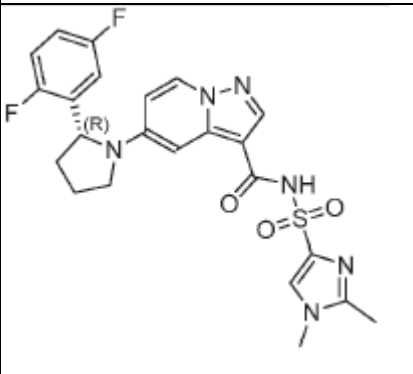
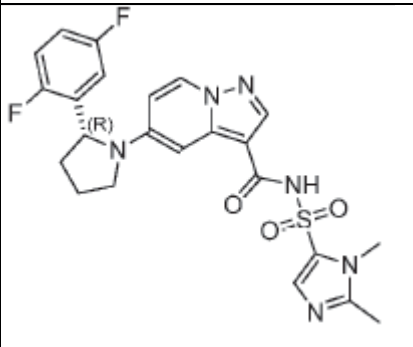
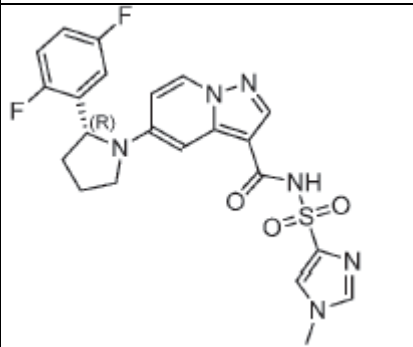
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.54-8.46 (2H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 7.20 a 7.12 (1H, m), 6.96-6.64 (2H, m), 6.48-6.40 (1H, bs), 5.17-5.16 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.89-7.81 (1H, t), 3.50-3.40 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.50-2.45 (1H, m), 2.10-1.88 (3H, m).

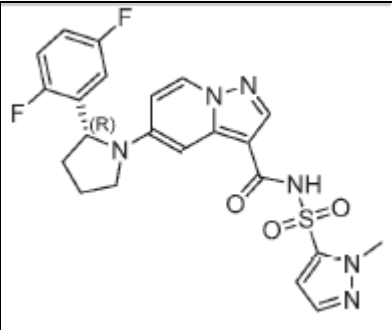
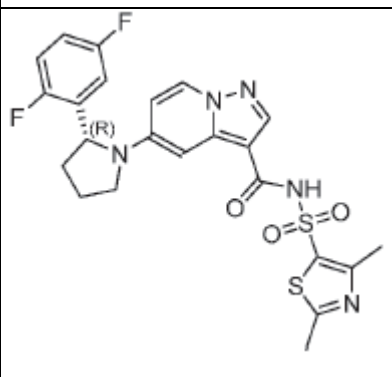
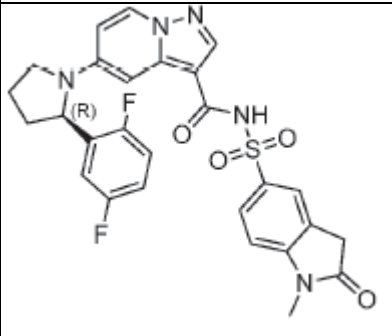
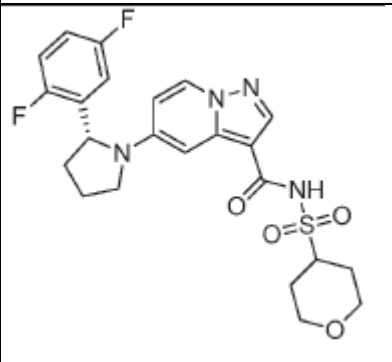
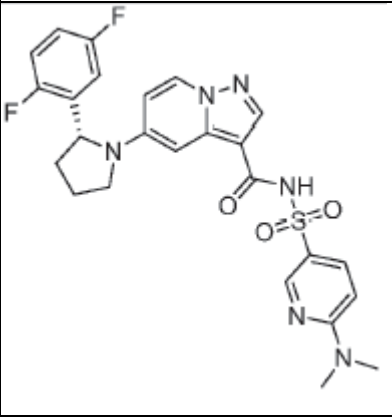
MS (ESI): m/z 421.2 ($\text{M}+\text{H}$).

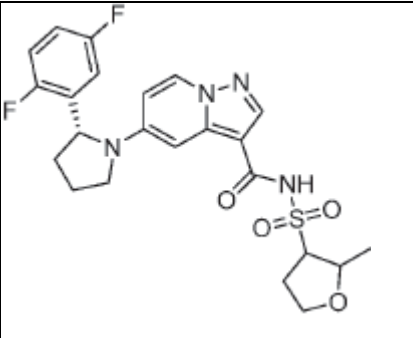
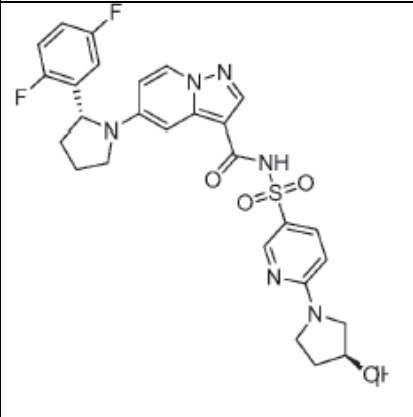
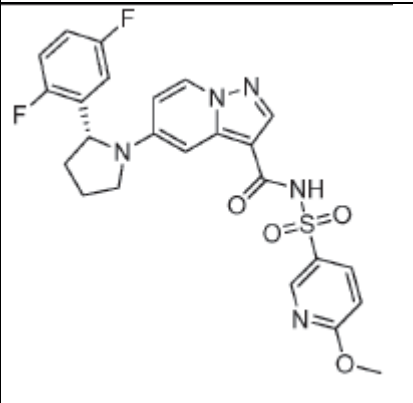
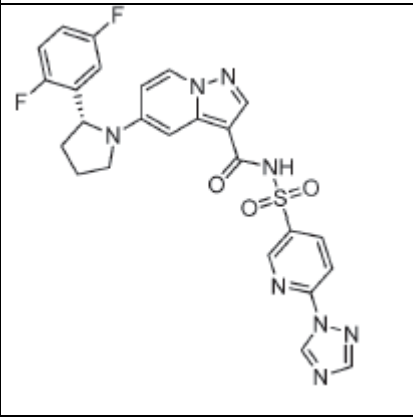
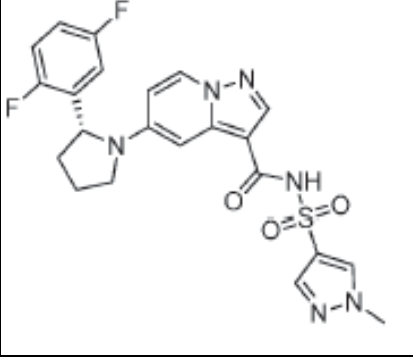
El Ejemplo-7 al Ejemplo-41 se sintetizan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al Ejemplo-2 excepto que se utiliza la sulfonamida apropiada en lugar de terc-butil sulfonamida para proporcionar el producto deseado.

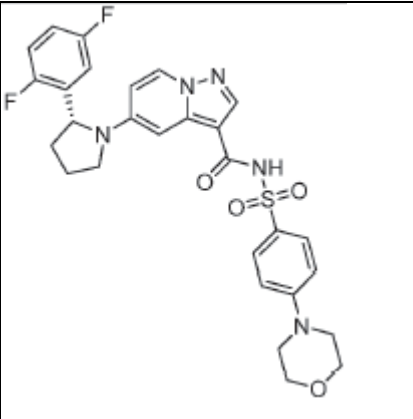
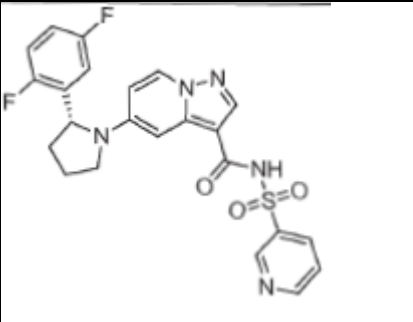
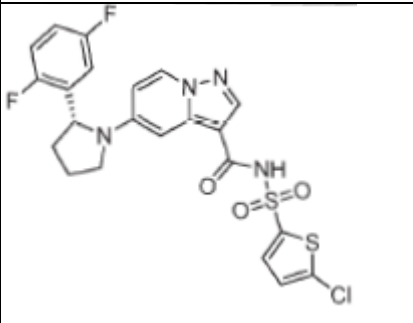
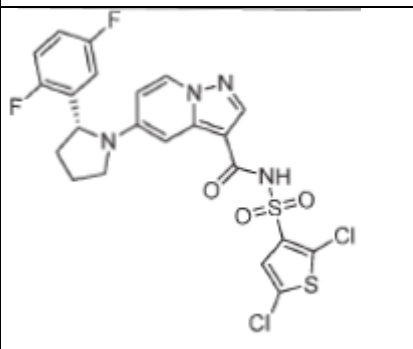
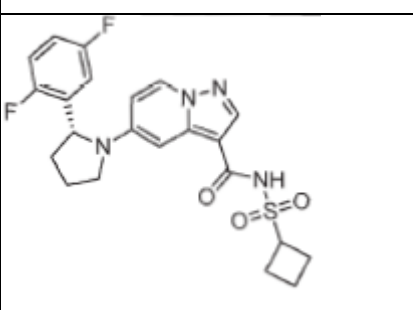
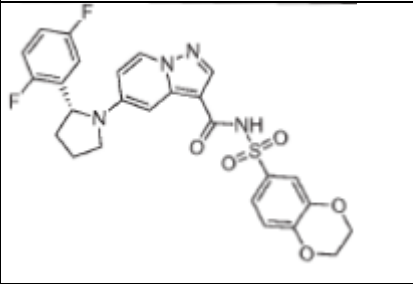
Ejemplo No	Estructura	Nombre UPAC	MS(ES 1) $\text{M}+\text{H}$
------------	------------	-------------	------------------------------

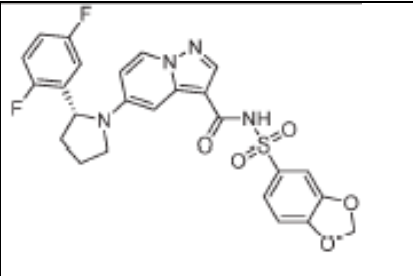
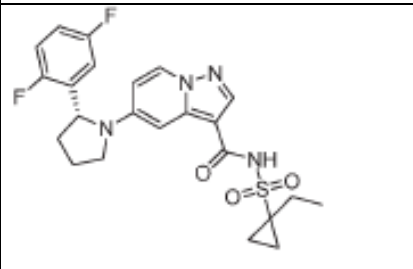
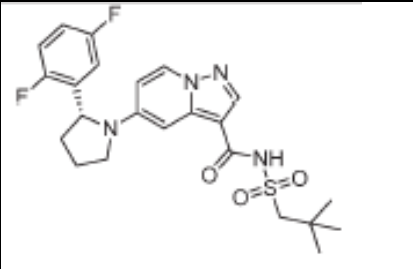
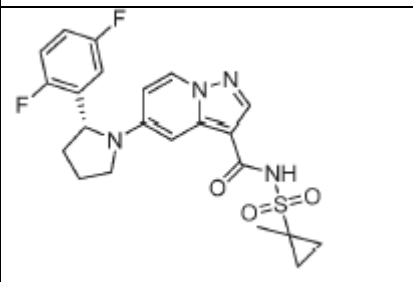
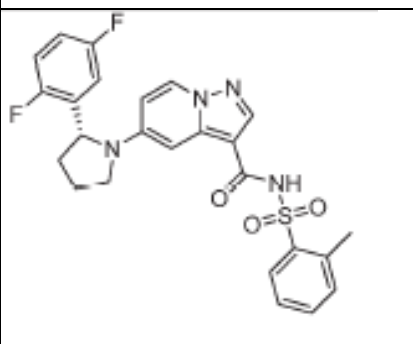
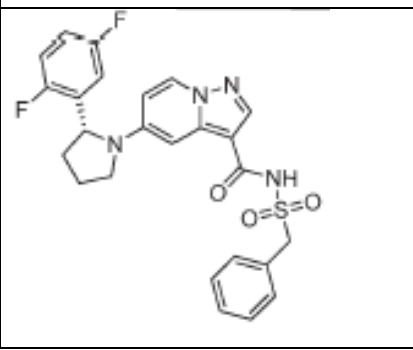
7		(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil) pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 449.3
8		5-((R)-2-(2, 5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3 -hidroxipirrolidin-1-il) fenil) sulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida	m/z 568.2
9		((R)-N-((3 -cianofenil) sulfonil)-5-(2-(2, 5-difluoro fenil) pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 522.2
10		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(propil sulfonil) pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 449.1
11		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(3,5-dimetilisoxasol-4-il) sulfonil) pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 502.2
12		(R)-N-(ciclohexil sulfonil)-5-(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1 -il) pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 489.3

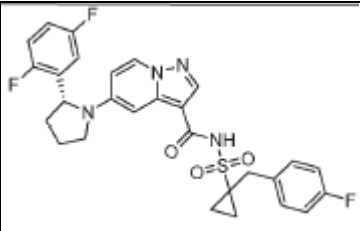
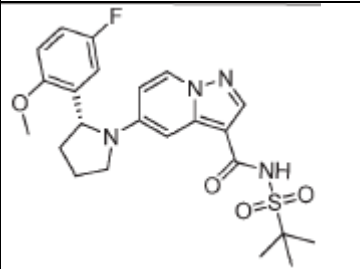
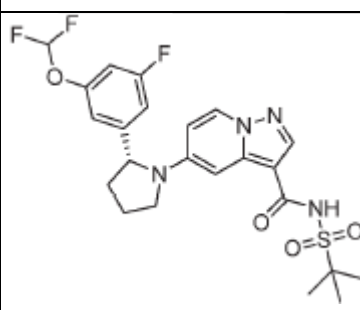
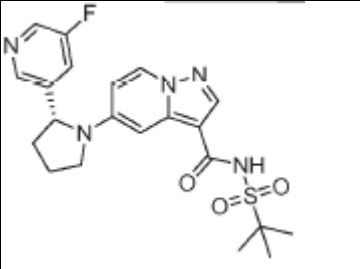
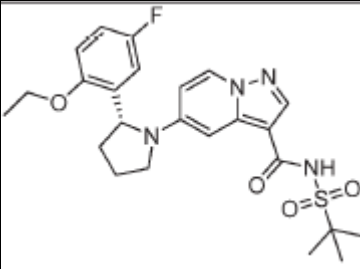
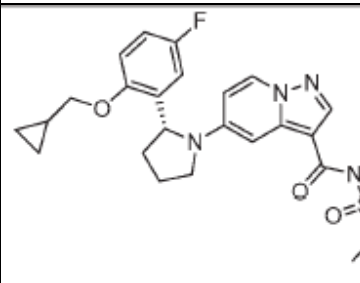
13		(R)-N-(ciclopentil sulfonil)-5-(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1 -il) pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 475.1
14		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(isobutil sulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida	m/z 463.1
15		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((1, 2-dimetil- 1 H-imidazol-4-il) sulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida	m/z 501.1
16		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((1, 2-dimetil- 1 H-imidazol-5-il) sulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida	m/z 501.1
17		(R)-5(2-, 5difluorofenil)pirrolidin-1-il)N-(piperidin-4-ilsulfonil)pirazolo[1, 5-apiridina-3-carboxamida	m/z 490.1
18		(R)-5-(2-(2, 5difluorofenil)pirrolidin-1-il)N-((1-metil-1H-imidazol-4-il) sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 487.3

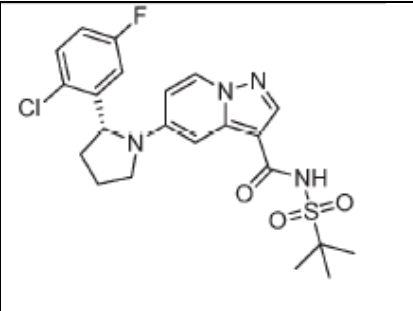
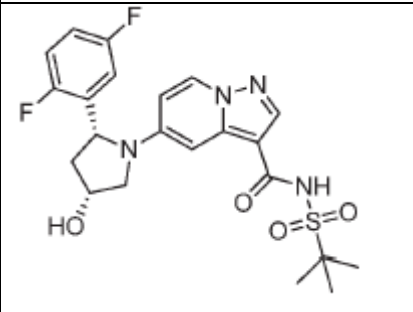
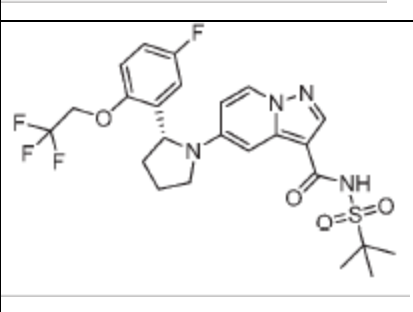
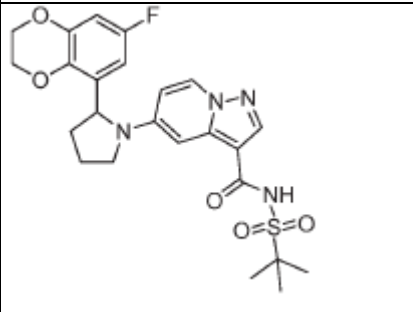
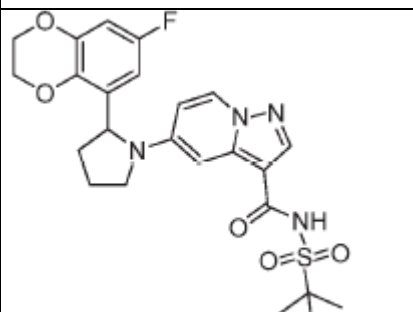
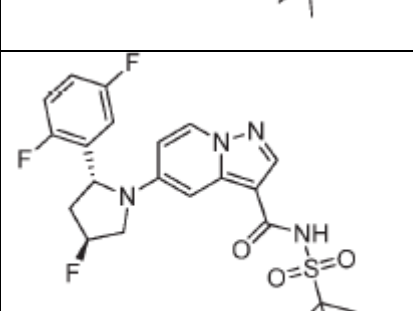
19		(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfoni)pirazolo [1, 5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 487.4
20		(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil)pirrolindin-1il)-N-((2, 4-dimetiltiazol-5-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 518.0
21		(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N((1-metil-2-oxoindolin-5-il)sulfoni)pirazolo[1, 5a]piridina-3-carboxamida	m/z 552.1
22		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((tetrahidro- 2H-piran-4-il) sulfonil) pirazolo [1, 5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 491.2
23		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6- (dimetilamino)piridin-3-il) sulfonil) pirazolo [1, 5 -a]piridina-3-carboxamida	m/z 527.1

24		5-((R)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((2- metiltetrahidrofuran-3 -il) sulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida	m/z 491.1
25		5-((R)-2-(2, 5-difluoropenil) pirrolidin-1-il)-N-((6-((S)-3-2H-piran-4hidroxipirrolindin-1-il)piridin-3-il)sulfonoli) pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 569.1
26		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((6- metoxipiridin-3 -il) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 514.1
27		(R)-N-((6-(1 H- 1,2,4-triazol-1-il)piridin-3 -il)sulfonil)-5 -(2- (2,5 -difluorofenil) pirrolidin-1 -il) pirazolo [1,5-a] piridina- 3-carboxamida	m/z 551.2
28		(R)-5 -(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((1 -metil- 1 H- pirazol-4-il) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 487.1

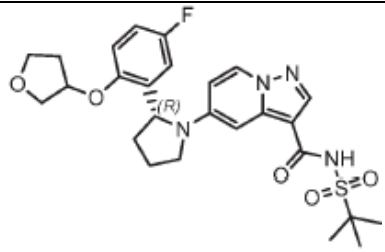
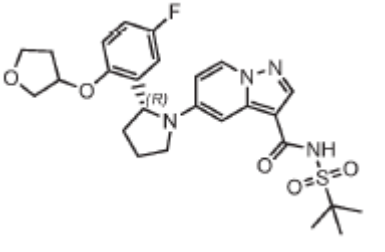
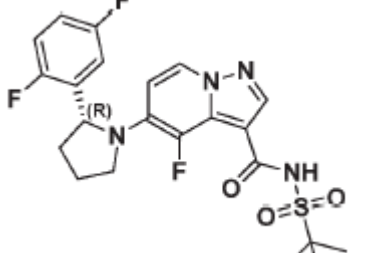
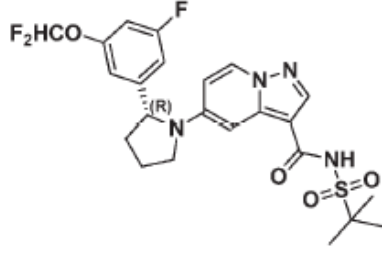
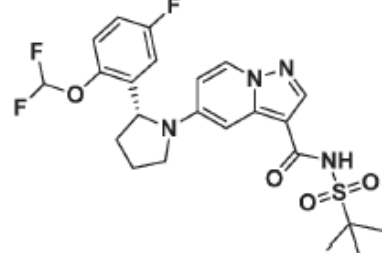
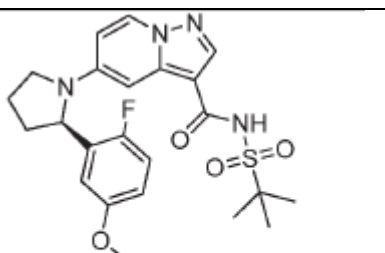
29		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-((4-morpholinophenyl)sulfonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 568.0
30		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-(pyridin-3-ylsulfonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 484.1
31		(R)-N-((5-chlorothiophen-2-yl)sulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 523.0
32		(R)-N-((2,5-dichlorothiophen-3-yl)sulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 556.7
33		(R)-N-(cyclobutylsulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 461.1
34		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 541.1

35		(R)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 527.1
36		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-ethylcyclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 475.4
37		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(neopentilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 477.4
38		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)pirazolo[[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 461.1
39		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 498.05
40		(R)-N-bencilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 497.2

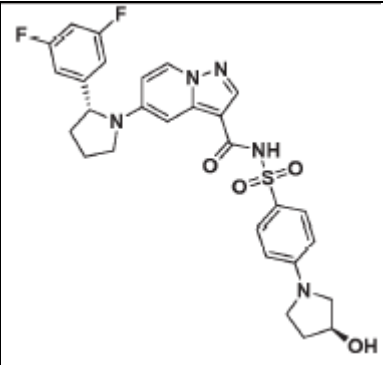
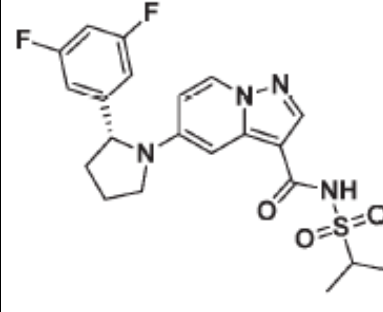
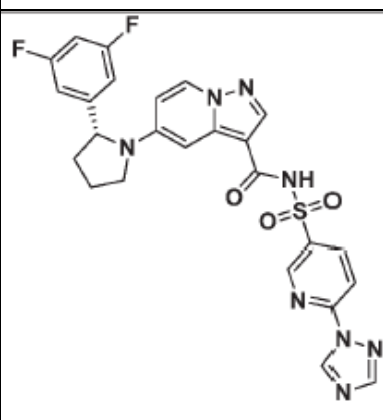
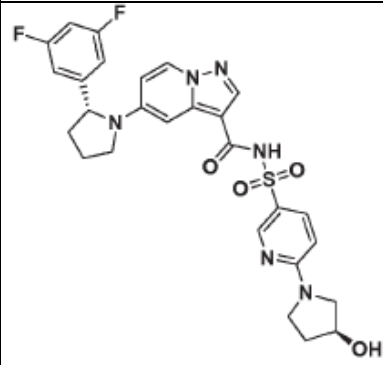
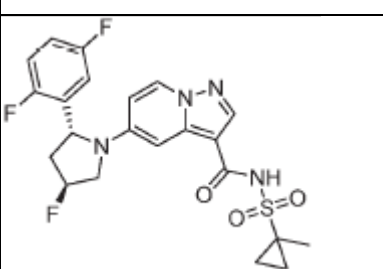
41		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)-N-((1-(4-fluorobenzyl)cyclopropyl)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 555.4
42		(R)-N-(tert-butylsulfonyl)-5-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 475.0
43		(R)-N-(tert-butylsulfonyl)-5-(2-(3-(difluoromethoxy)-5-fluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 510.9
44		(R)-N-(tert-butylsulfonyl)-5-(2-(5-fluoropyridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 446.1
45		(R)-N-(tert-butylsulfonyl)-5-(2-(2-ethoxy-5-fluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 488.9
46		(R)-N-(tert-butylsulfonyl)-5-(2-(2-(cyclopropylmethoxy)-5-fluorophenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 514.8

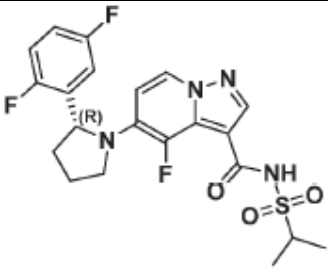
47		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-cloro-5 -fluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 479.1
48		N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 478.9
49		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 542.7
50(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]piridina-3- carboxamida	m/z 503.4
51(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]piridina-3- carboxamida	
52(Isómero I)		N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 481.2

53 (Isómero II)		N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 481.3
54 (Isómero I)		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(4,4"-difluoro-[1,1-bifenil]-2il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3carboxamida	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] piridina-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] piridina-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]piridina-3-carboxamida	m/z 507.1
58		N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 481.1

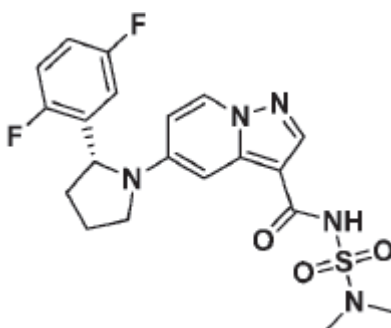
59		N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3- carboxamida	m/z 531.6
60		N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3- carboxamida	m/z 531.6
61		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)-4-fluoro pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 481.1
62		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil) pirrolidin-1-il)-4- fluoropirazolo [1, 5-a] piridina- 3-carboxamida	m/z 529.1
63		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 511.1
64		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 519.2

65		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3- carboxamida	m/z 519.1
66		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3, 5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il) [1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 463.1
67		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)feni)pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina- 3-carboxamida	m/z 519.2
68		N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(3-fluoro-5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 531.2
69		(R)-5 -(2-(3, 5 -difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluoro fenil)sulfonil) pirazolo [1, 5 -a] piridina-3-carboxamida	m/z 501

70		5-((R)-2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il) fenil) sulfonil)pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 568.1
71		(R)-5-(2-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropil sulfonil)pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 449.1
72		(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] piridina-3-carboxamida	m/z 551.1
73		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] piridina-3-carboxamida	m/z 568.9
74		5-((2R,4S)-2-(2,5-difluoro fenil)-4-fluoro pirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil) sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 479.1

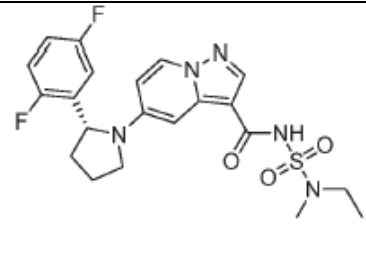
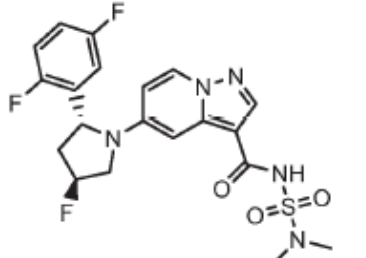
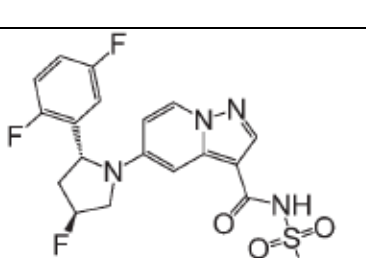
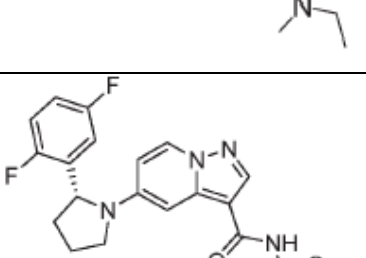
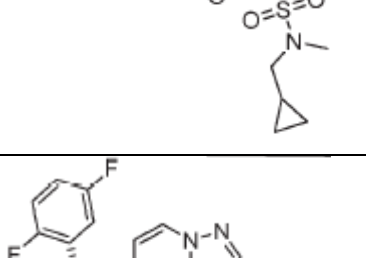
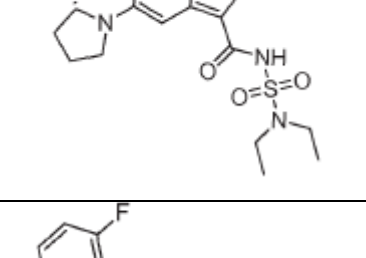
75		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-4-fluoro-N-(isopropylsulfonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 467.2
----	---	---	--------------

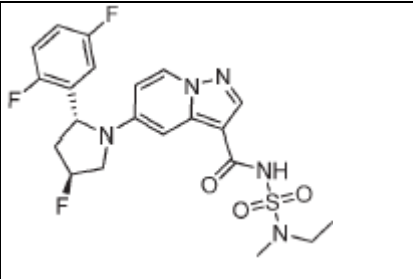
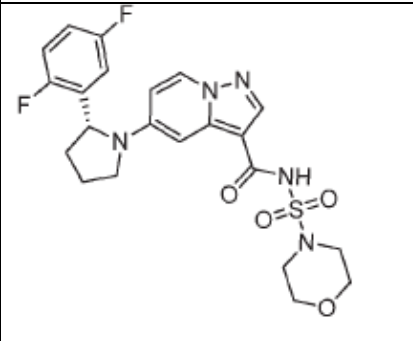
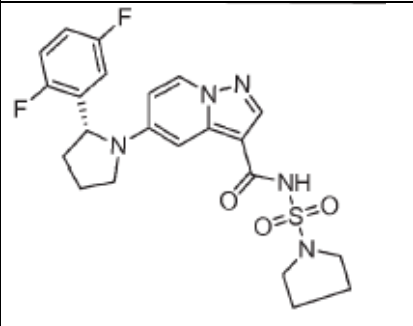
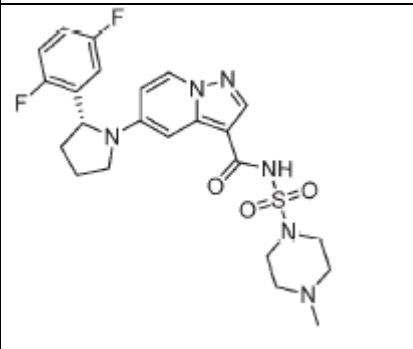
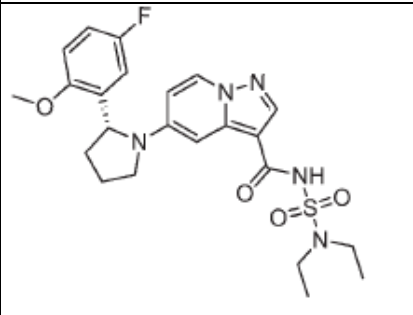
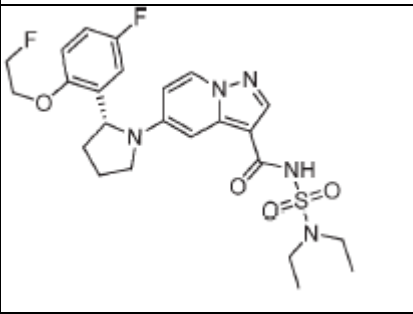
Ejemplo-76: (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylsulfonylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide

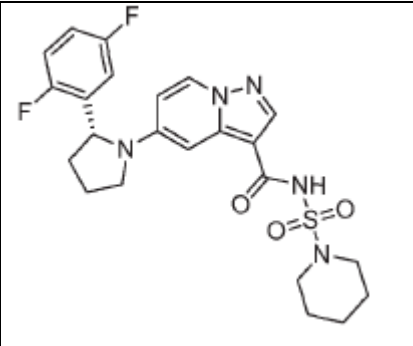
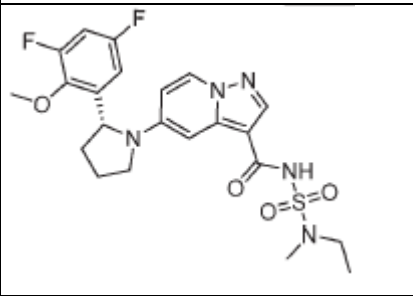
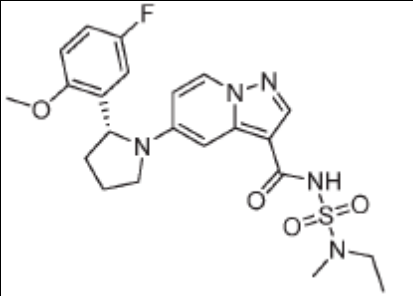
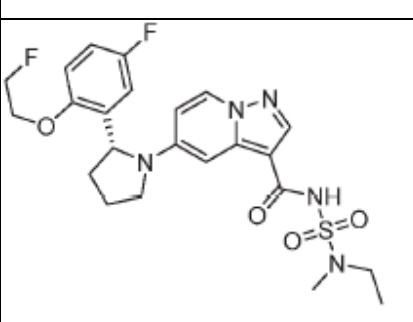
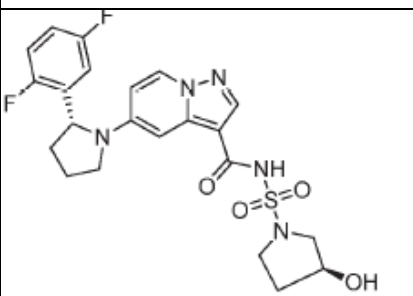
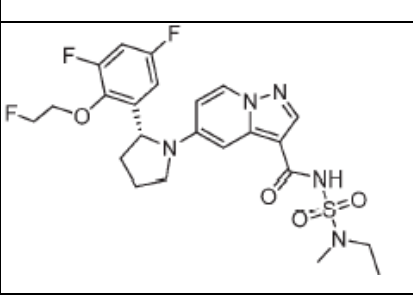


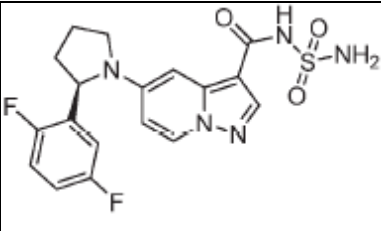
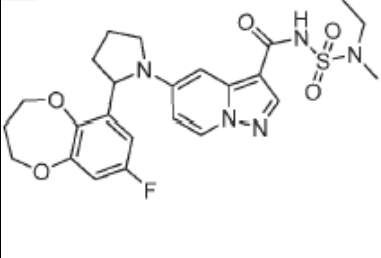
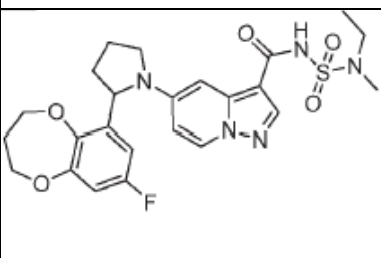
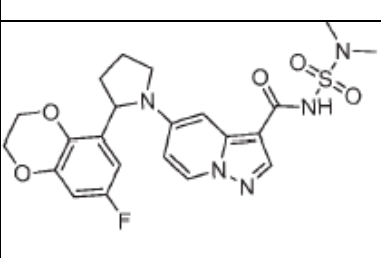
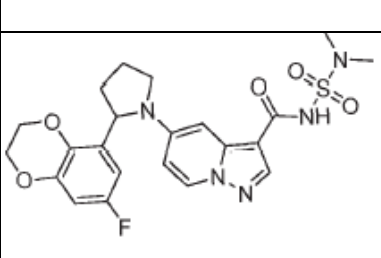
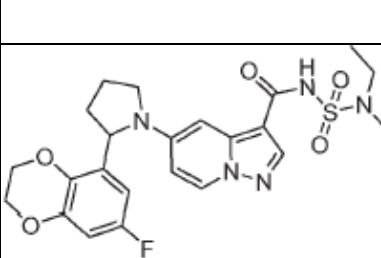
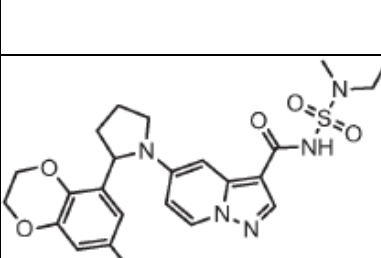
A una solución agitada de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxílico (0.1 g, 0.29 mmol) en DCM (20 mL), se agrega EDCI (0.084 g, 0.43 mmol) seguido por DMAP (0.18 g, 1.4 mmol) y se continúa la agitación a 28° C durante 16 hr. A la reacción anterior se agrega 1,1-dimetil sulfamida (0.09 g, 0.69 mmol), se continúa la agitación a 28° C durante 48 hr. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con solución de KHSO₄ saturada seguida por solución salina, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo. El crudo obtenido se purifica mediante HPLC preparativo (AG/AD/PP/C 18-25/033, Índice de flujo: 20 mL/min., Fase móvil: 0.1% de TFA en agua (A): ACN (B), Gradiente - Time: %B = 0: 20, 2: 30, 10: 70) para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylsulfonylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide como sólido rosa pálido. MS (ESI): m/z 450.3(M+H). ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): 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).

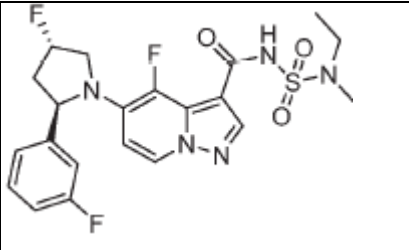
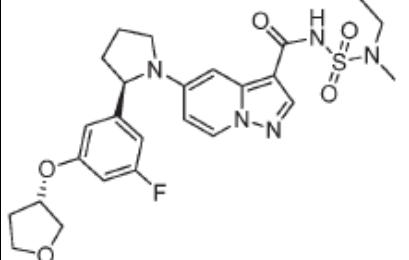
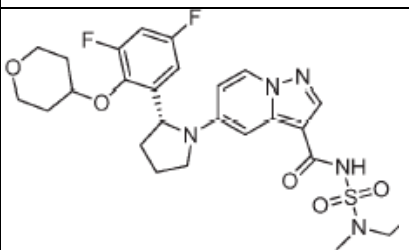
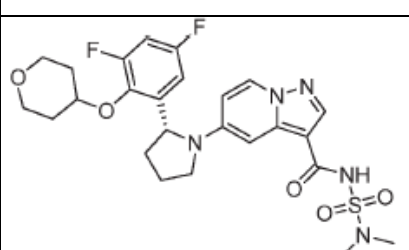
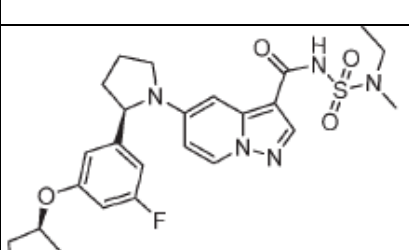
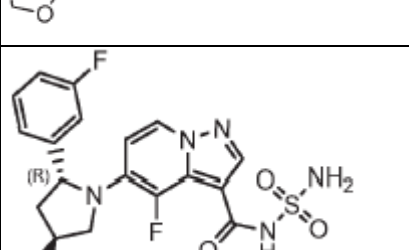
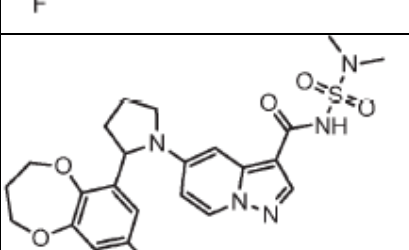
Las siguientes acilsulfamidas del Ejemplo-77 a Ejemplo-116 se sintetizan mediante un proceso similar como aquel del Ejemplo-76.

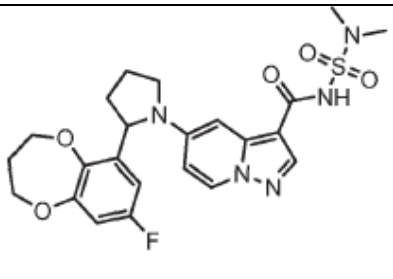
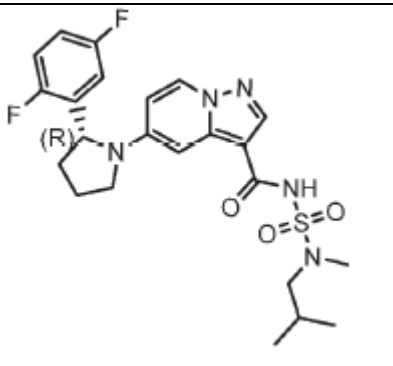
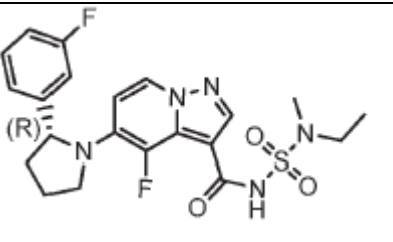
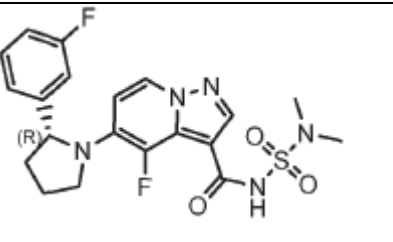
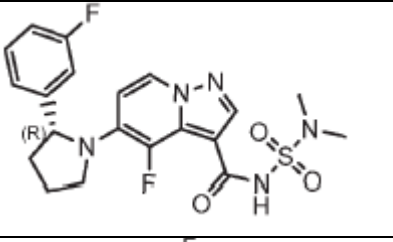
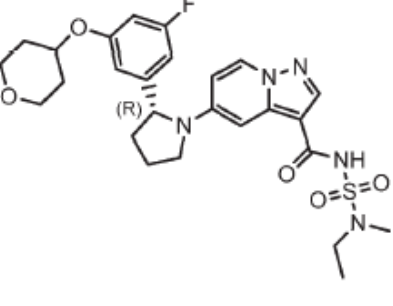
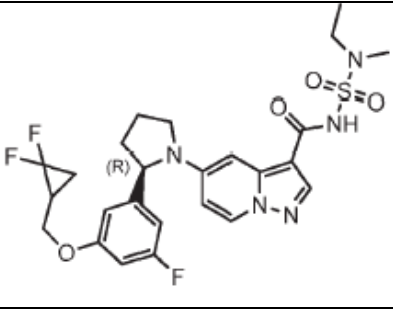
Ejemplo 77		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(N-etil- N-metilsulfamoil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 463.8
78		5-((2R,4S)-2(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 468.1
79		5((2R,4S)-2-(2,5-difluoro fenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-eti-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 482.1
80		(R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 490.6
81		(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin- 1 il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 478.1
82		5-((2R,4S)-2-(2,5-difluoro fenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil) pirazolo[1,5-a]piridina-3- carboxamida	m/z 468.1

83		5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorophenyl)-4-fluoropirrolidin-1-yl)-N-(N-ethyl-N-methylsulfamoyl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 482.1
84		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-morpholinosulfonylpirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 492.1
85		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 476.3
86		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-((4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 505.2
87		(R)-N-(N,N-diethylsulfamoyl)-5-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)pyrrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 490.1
88		(R)-N-(N,N-diethylsulfamoyl)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroethoxy)phenyl)pyrrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 522.55

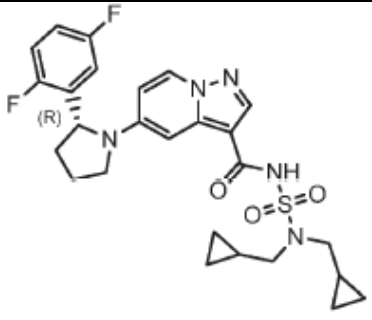
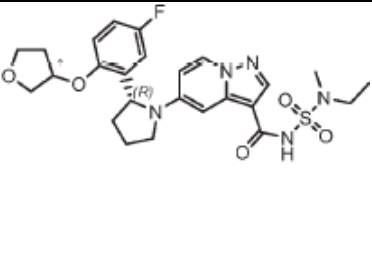
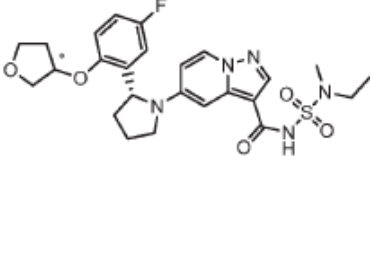
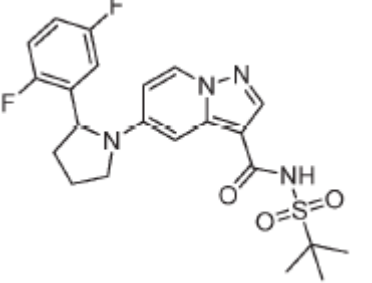
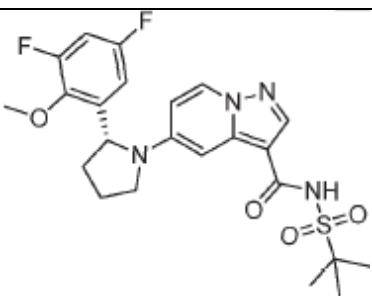
89		(R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)-N-(N-methyl-N-ethylsulfamoyl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 490.5
90		(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-methoxyphenyl)pirrolidin-1-yl)-N-(N-methyl-N-ethylsulfamoyl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 494.5
91		(R)-N-(N-ethyl-N-methylsulfamoyl)-5-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 476.55
92		(R)-N-(N-ethyl-N-methylsulfamoyl)-5-(2-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroethoxy)phenyl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 508.6
93		5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-yl)-N-((S)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)sulfonamido)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 492.3
94		(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroethoxy)phenyl)pirrolidin-1-yl)-N-(N-ethyl-N-methylsulfamoyl)pirazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	m/z 525.8

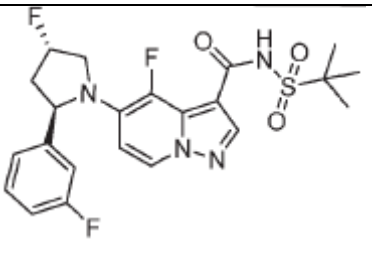
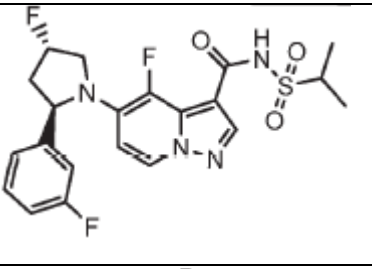
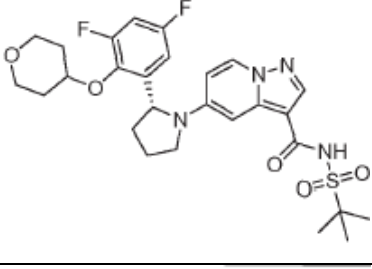
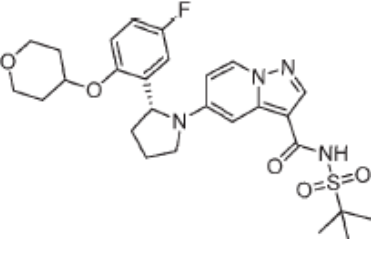
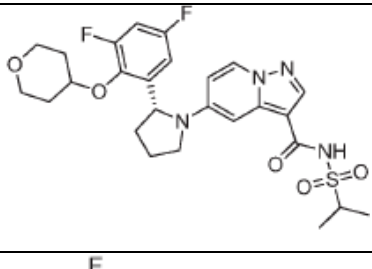
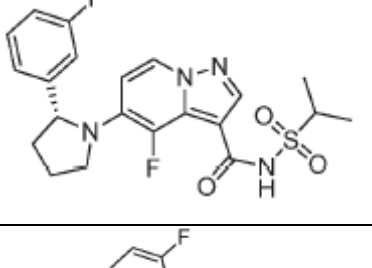
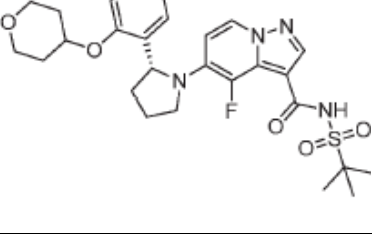
95		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-sulfamoil pirazolo[1,5-a]piridina-3- carboxamida	m/z 422.3
97		N-(N-etilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il) pirrolidin-1 -il) pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida (Diastereómero I)	m/z 518.2
97		N-(N-etilsulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il) pirrolidin-1 -il) pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida (Diastereómero I)	m/z 518.2
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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero -I)	m/z 490.2
100		N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin- 5 -il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida (Diastereómero II)	m/z 489.8
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]piridina- 3-carboxamida (Diastereómero .)	m/z 504.1
102		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]piridina- 3-carboxamida (Diastereómero – II)	m/z 504.1

103		N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 481.8
104		N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi) fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 532.4
105		(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 564.2
106		(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il) oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 549.8
107		N-(N-etil-N-metil sulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi) fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 532.4
108		4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 539.7
109		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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero -I)	m/z 503.8

110		N-(N,N-dimetil sulfamoil)-5-(2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepin-6-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida (Diastereómero -2)	m/z 504.1
111		(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(N- isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 491.8
112		(R)-N-(N-etil-N-metil sulfamoil)-4-fluoro-5 -(2-(3 -fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 464.2
113		(R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil) -4-fluoro- 5-(2-(3-fluoro fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 450.1
114		(R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil) -4-fluoro- 5-(2-(3-fluoro fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 450.1
115		(R)-N-(N-etil-N-metil sulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 546.2
116		5-((2R)-2-(3-((2,2-difluoro ciclopropil)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1 -il)- N-(N-etil-N-metil sulfamoil)pirazolo[1,5-il]piridina-3 -carboxamida	m/z 552.40

Los Ejemplos 117 a 128 se sintetizan siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo-2, excepto que se utiliza un contador de partes del ácido pertinente en lugar de ácido (R)-5-(2- (2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico y se utilizan sulfonamidas apropiadas en lugar de t-butilsulfonamida para proporcionar el producto deseado.

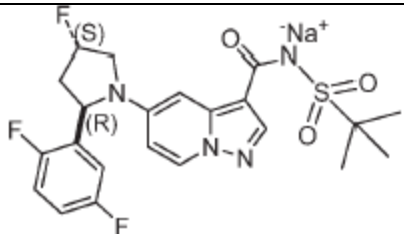
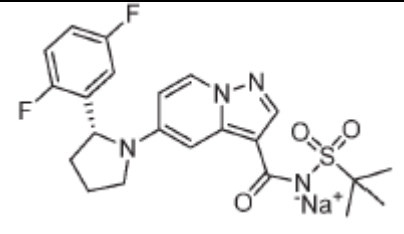
Ejem plo 117		(R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5 -difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 529.8
118 (Dias tereó mero -1)		N-(N-etil-N-metil sulfamoil)-5 -((2R)-2-(5 -fluoro- 2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3- carboxamida	m/z 532.1
119 (Dias tereó mero -II)		N-(N-etil-N-metil sulfamoil)-5 -((2R)-2-(5 -fluoro- 2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi) fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 532.2
120		N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3- carboxamida (Mezcla Racémica)	
121		(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxi fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 493.3

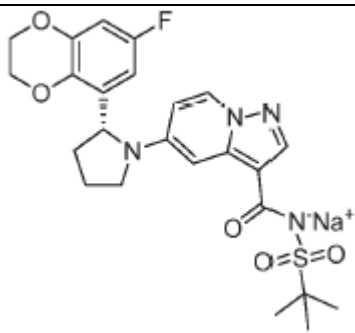
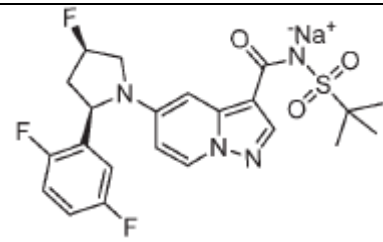
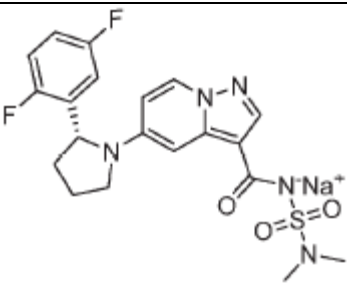
122		N-(tert-butylsulfonyl)- 4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 481.05
123		4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonyl) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 467.2
124		(R)-N-(tert-butylsulfonyl)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida	m/z 563.50
125		(R)-N-(tert-butylsulfonyl)-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 545.50
126		(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1 -il)-N-(isopropilsulfonyl) pirazolo[1,5-a] piridina-3- carboxamida	m/z 549.2
127		(R)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1 -il)- N-(isopropilsulfonyl) pirazolo[1,5-a]piridina-3- carboxamida	m/z 449.2
128		(R)-N-(tert-butylsulfonyl)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	m/z 532.2

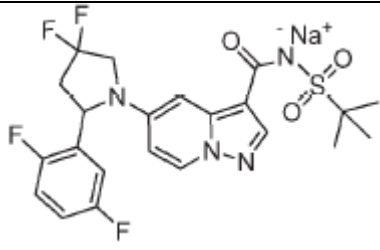
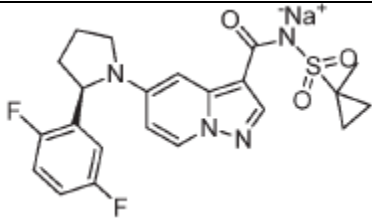
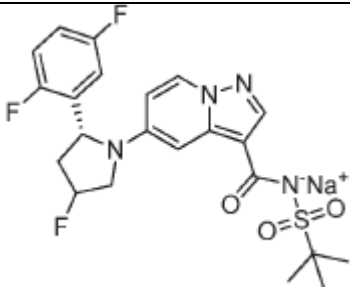
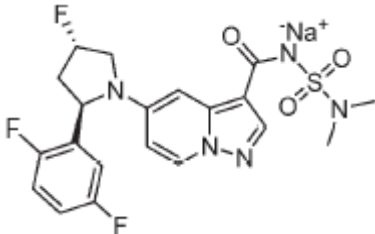
Procedimiento general para síntesis de sal:

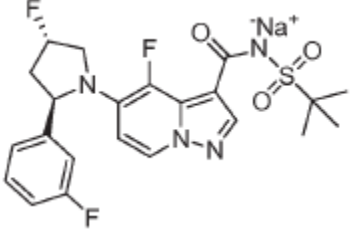
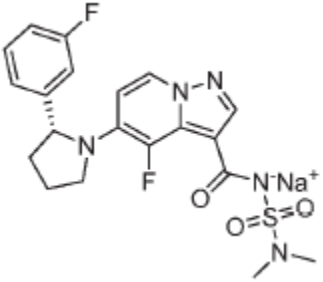
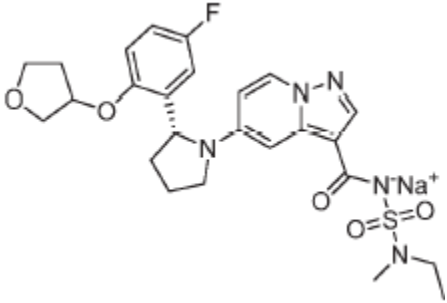
Los ejemplos 1-128 anteriores se pueden convertir a unas sal farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar con una sal adecuada, al hacer reaccionar una solución del compuesto (1-128) con la sal adecuada. Por ejemplo una solución del compuesto de (1-128) (1 eq) en hidróxido de sodio en agua o hidróxido de potasio o hidróxido de calcio (1M, 1 eq.) se puede agregar en forma de gotas y se agita durante 1 h a 25° C -100° C. La mezcla de reacción se enfriará y se filtrará y el filtrado se concentra para conseguir la sal requerida como un compuesto en polvo blanco.

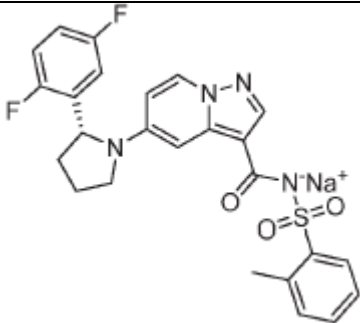
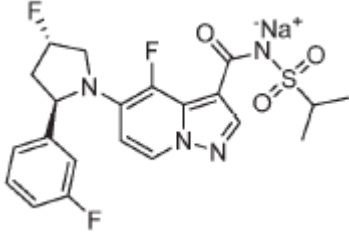
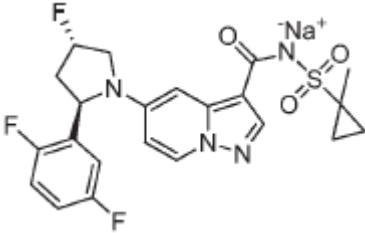
Ejemplos ilustrativos de las sales preparadas se proporcionan adelante:

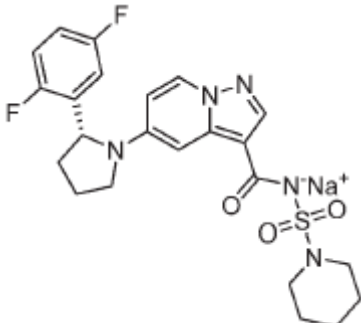
Ejemplo 129	 (terc-butilsulfonil)(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio	HRNM (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.4-8.3 (d, 1H), 7.95 (S, 1H), 7.3- 7.2 (m, 1H), 7.2- 7.09 (m, 3H), 6.6 (dd, 1H), 5.55-4.9 (d, 1H), 5.3-5.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 1H), 3.8- 3.65 (m, 1H), 2.95-2.8 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.25 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z 481.1
130	 (R)-(terc-butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3- carbonil)amida de sodio	¹ HRNM (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.35-8.333 (d, 1H), 7.93 (S, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15- 7.10 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 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, 9 H); LC-MS (API) 463.1

131	 (R)-(tert-butylsulfonyl)(5-(2-(7-fluoro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl)amida de sodio	¹H RNM (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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); MS (ESI): m/z 502.8
132	 Sodio (R)-(5-(2-(2,5-difluorophenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio	¹H RNM (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3pm 8.42-8.40 (1H, d), 8.00-7.90 :1H, S), 7.30-7.29 (1H, dt), 7.17- 7.09 (1H, m) 7.04 (1H, S), 6.82- 5.80 (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); MS (ESI): m/z 48 1.5
133	 (R)-(5-(2-(2,5-difluorophenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)(N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio	¹H RNM (400 MHz, DMSO-D₆) 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); MS (ESI): m/z 449.8

134	 (terc-butilsulfonil)(5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-D ₆) 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); MS (ESI): m/z 499.1
135	 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)((1-metilciclopropil sulfonil)amida) de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-d ₆) 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
136	 (terc-butilsulfonil)(5-((2R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida) de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-d ₆) 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
137	 (5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)((N,N-dimetilciclopropil sulfonil)amida) de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-D ₆) 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-

	fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3- carbonil) (N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio	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); MS (ESI): m/z 468.8
138	 (terc-butilsulfonil) (4-fluoro-5- ((2R,4S)-4-fluoro -2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carbonil) amida de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-d ₆) 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); MS (ESI): m/z 481.8
139	 (R)-(N,N-dimetilsulfamoil) (4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 -carbonil) amida de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-d ₆) 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
140	 (N-etil-N-metilsulfamoil)(5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1 -il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-D ₆) 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) MS (ESI): m/z 531.8
141	 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 - carbonil)(o-tolilsulfonil)amida de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-d ₆) 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); MS (ESI): m/z 497.1
142	 (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1 -il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (isopropilsulfonil)amida de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-d ₆) 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); MS (ESI): m/z 467.35
143	 (5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil) -4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)((1 - metilciclopropil) sulfonil)amida de sodio	¹ H RNM (400 MHz, DMSO-D ₆) 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); MS (ESI): dz 479.40

144	 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5 -a]piridina-3 - carbonil)(piperidin-1-ilsulfonil)amida de sodio	¹H RNM (400 MHz, DMSO-d₆) 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- 5.1 1 (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- 145

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

Los compuestos se analizaron en el ensayo de TR-FRET con cinasa TrkA. Se utiliza 5 ng de cinasa TrkA [Upstate, EE.UU.] para el ensayo. El compuesto se incuba con la cinasa durante 30 minutos a 20 a 35° C. Después de la incubación, se agrega mezcla de sustrato [GT poli ultra ligero 40 nM (Perkin Elmer, EE.UU.) y ATP 500 μM]. La reacción anterior se detiene mediante la adición de 40 mM de EDTA después de 30 minutos. El anticuerpo antifosfo-tirosina marcado con Eu [Perkin Elmer, EE.UU.] se agrega a 0,5 nm y se mide la emisión de fluorescencia a 615nm/665nm [excitación a 340 nm]. Los compuestos se seleccionan inicialmente en concentraciones de 100 nM, 1 μM y 10 μM. Los compuestos potentes con una inhibición > 25% en 1 μM de TrkA se toman para los estudios de dosis respuesta completos. La concentración final de DMSO en el ensayo es de 1%. Para la determinación de IC₅₀, 1/3 de dilución en serie se realiza a partir de la solución madre 20 mM de DMSO. 2 μl de estos se transfieren a los pozos de ensayo que contienen 20 μl de mezcla de reacción [Volumen total de reacción 22 μl]. La fluorescencia se mide en Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Contador Victor 3. El IC₅₀ se determina ajustando los datos de dosis respuesta a una ecuación de ajuste de curva sigmoideal utilizando el software GraphPad Prism versión 5.

Utilizando este protocolo, se encuentra que diversos compuestos como se describe aquí y como se ejemplificó anteriormente, presentaban efecto inhibitor 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, 129, 133, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143 y 144, como se describen aquí, exhibe valores IC_{50} de inhibición de TrkA *in-vitro* menores de o iguales a aproximadamente 50 nM;

Los Ejemplos 4, 26, 34, 35, 38, 44, 45, 46, 47, 60, 63 y 135, como se describen aquí, exhiben valores IC_{50} de actividad inhibitora de TrkA *in-vitro* 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, 131 y 134, como se describen aquí, exhiben valores IC_{50} de actividad inhibitora de TrkA *in-vitro* entre aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm;

Los Ejemplos 15, 21, 30, 48, 58, 67, 68, 69 y 132, como se describen aquí, exhiben valores IC_{50} de actividad inhibitora TrkA *in-vitro* entre aproximadamente 500 nm a aproximadamente 1 μ M;

Los Ejemplos 16, 17, 18, 51, 53, 55 y 136, como se describen aquí, exhiben valores IC_{50} de actividad inhibitora TrkA *in-vitro* entre aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 10 μ M.

Ejemplo- 146

Protocolo de estabilidad: Estabilidad metabólica utilizando microsomas de hígado de rata (RLM) y microsomas hepáticos (HLM).

Este ensayo se realiza utilizando microsomas de hígado de rata macho agrupados (preparados In-house como por SOP), microsomas hepáticos humanos agrupados (XENOTECH; tanda No-H0630-1110189)). 100 μ l de reacción contienen los compuestos a 1 μ M, proteína microsomal 0.3 mg/ml y ambos co-factores (NADPH 1mM) en regulador y la mezcla se incuba en diferentes puntos

de tiempo (0, 15, 30, 45, 60, y 90 minutos). La reacción se detiene mediante la adición de un volumen igual de acetonitrilo que contiene estándar interno (Telmesartin). La proteína precipitada se elimina por centrifugación y el sobrenadante se analiza por el método de LC/MS-MS. El porcentaje de compuesto progenitor restante se cuantifica mediante análisis utilizando la fórmula siguiente (% de compuesto progenitor restante = (área del pico en el área de tiempo x/pico en T0) X 100. La depuración intrínseca se calcula utilizando la siguiente fórmula.

$Cl_{int,app}$: (0.693/in vitro $t_{1/2}$) (volumen de incubación/mg de proteína microsomal) (45 mg de proteína microsomal /g de hígado) (20^a g de hígado/kg de peso corporal)

a: se utilizan 20 y 45 g de hígado/kg de peso corporal para humano y d rata, respectivamente (Lu C et al., DMD, 2006).

Bio-análisis: Se realiza en el modo de Monitoreo de Reacciones Múltiples (modo negativo) utilizando Applied Biosystems API 4000 acoplado a Agilent Technologies serie 1100 HPLC en una columna de fase inversa (Zorbax Eclipse XDB C18, 50 x 4.6 mm, 5 μ m). Se utiliza Celecoxib como estándar interno, en experimentos in vitro e in vivo. Fase móvil utilizada 0.05% de agua acidificada con monofluoro y acetonitrilo (10:90) con un índice de flujo de 0.6 ml/minuto. El volumen de inyección se mantiene como 10 μ 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, 96, 103, 107, 108, 122, 123 y 125 como se describe aquí, exhiben vida media de estabilidad metabólica de (en minutos) de > 80, al utilizar microsomas de hígado de humanos,

Ejemplo-147: Ensayo Solubilidad acuosa aparente:

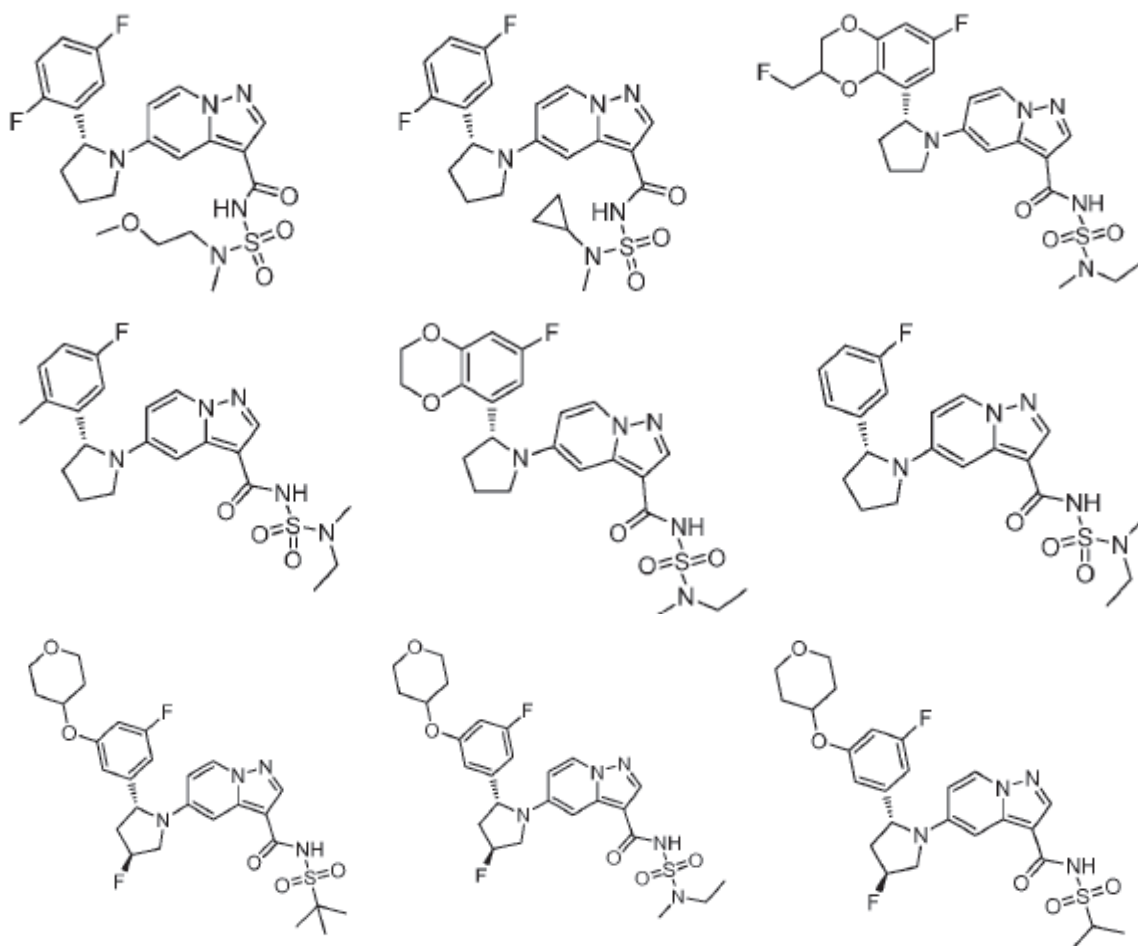
La solución de DMSO 10 mM de los compuestos de prueba o estándares de referencia se agregan a un regulador de fosfato salino de Dulbecco pH 7.4 (DPBS) y DMSO en un placa profunda de 96 pozos para generar la concentración teórica de 200 μ M. Las soluciones se equilibran al agitarlas (200 rpm, agitador de placa lka) durante 16 horas a 25° C. El compuesto no disuelto se elimina por

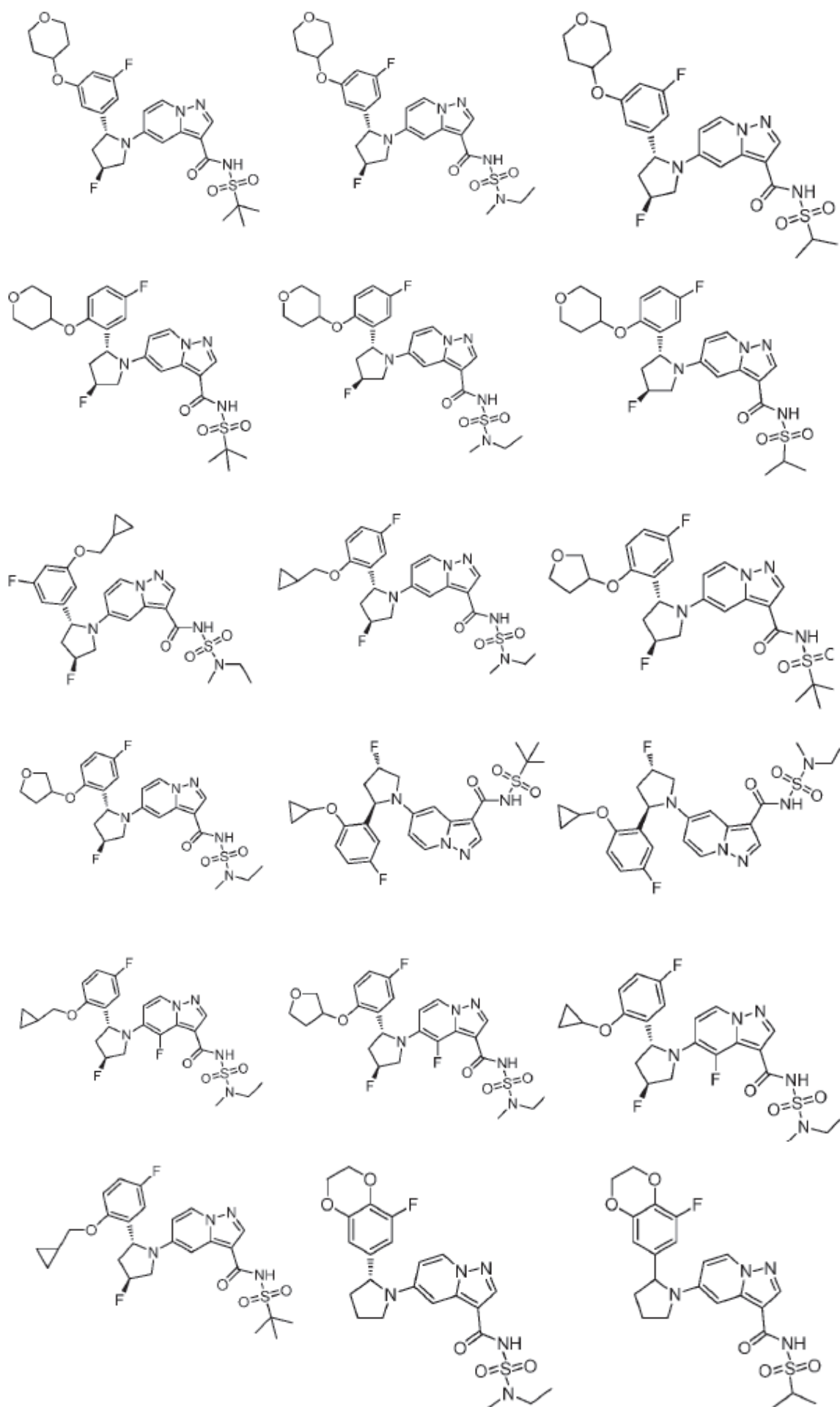
centrifugación, y el sobrenadante se analiza por HPLC-UV. Los ensayos se realizan por duplicado. La solubilidad acuosa se calcula utilizando la ecuación:

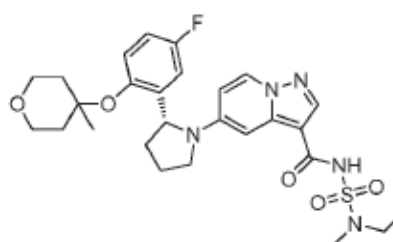
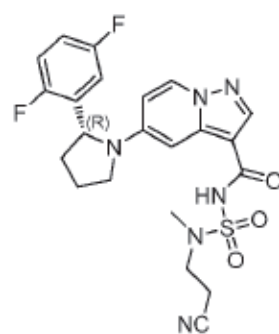
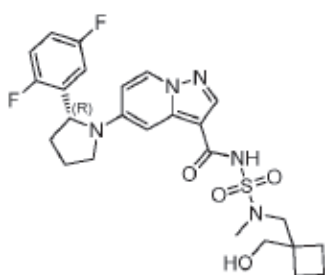
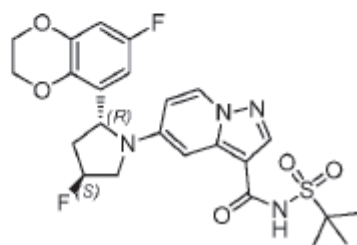
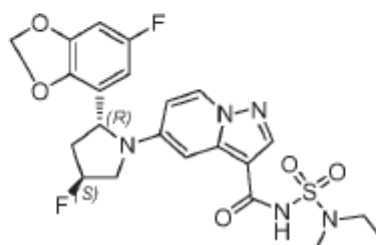
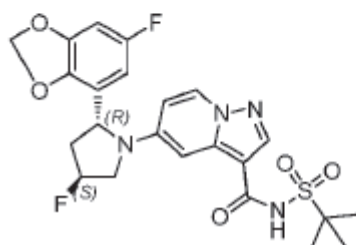
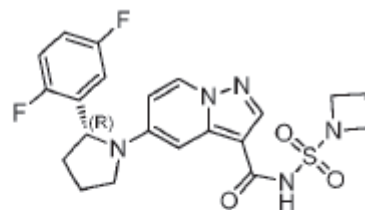
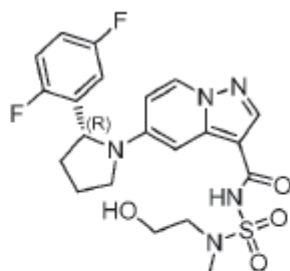
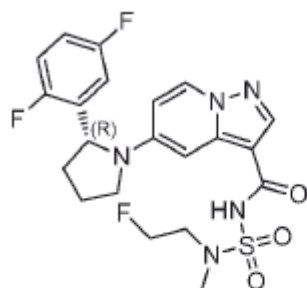
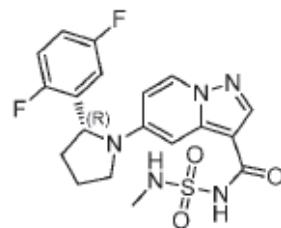
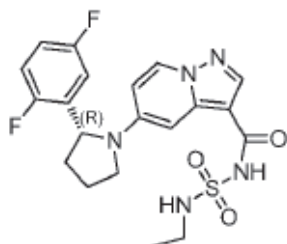
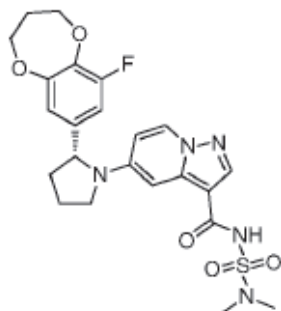
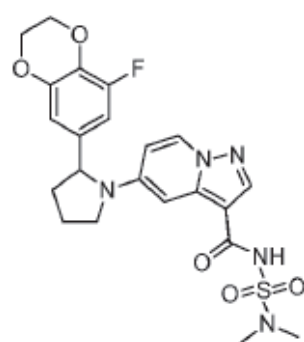
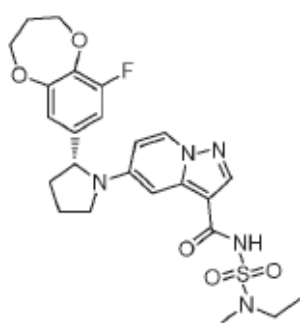
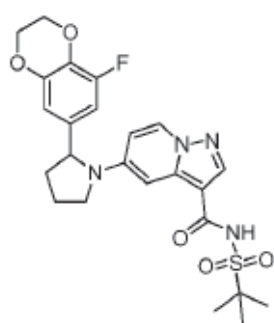
$$\text{Solubilidad acuosa} = 200 \mu\text{M} \times \text{PA}_{\text{PBS}} / \text{PA}_{\text{DMSO}}$$

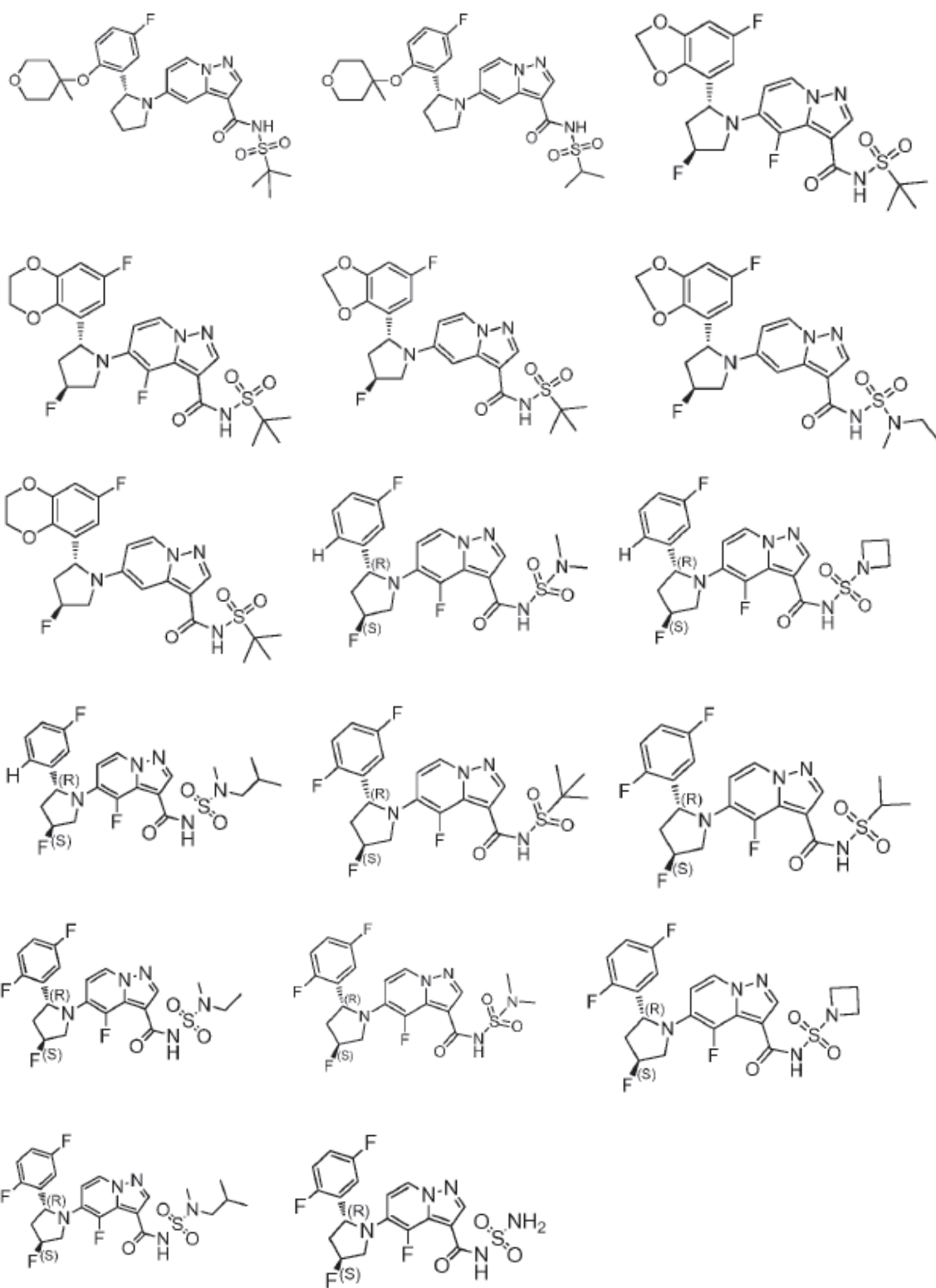
Considerando que PA_{PBS} y PA_{DMSO} son las áreas pico de los análisis de compuestos de prueba en PBS con 2% de DMSO y de compuesto de prueba en DMSO al 100%, respectivamente.

Aunque se ha ilustrado la presente solicitud por algunos de los ejemplos anteriores, no se debe interpretar como limitada de esos modos; sino más bien, la presente solicitud abarca el área genérica como se describió anteriormente. Se pueden realizar diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Por ejemplo, los siguientes compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos también se incluyen en el alcance de la presente solicitud.



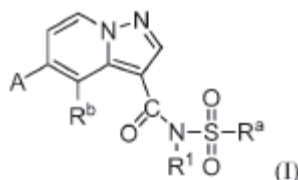




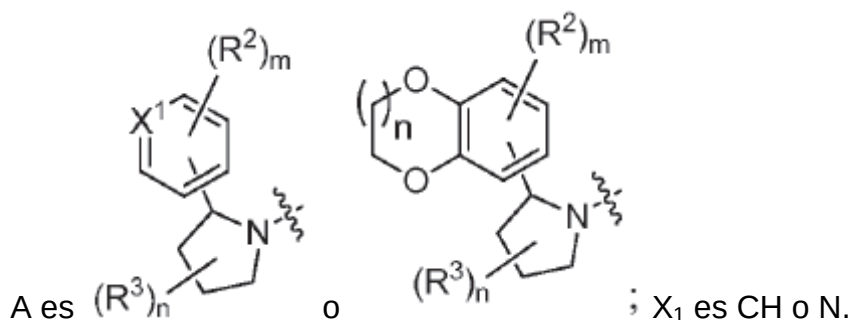


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



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



R^1 representa hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6);

R^2 se selecciona independientemente de 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 de alquilo, $-OR^i$ o $-C(O)N(R^i)_2$;

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

R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, $-OR^i$, $-C(O)N(R^i)_2$ o dos R^3 s juntos con el átomo de carbono se adhieren forman un grupo espiro cicloalquilo (C_3-C_7) adherido a pirrolidina; o dos R^3 cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes forman un anillo cicloalquilo (C_3-C_7) fusionado a la pirrolidina;

R^a se selecciona de

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

- (ii) un cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, -alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, halógeno o $-R^S$,
- (iii) un arilo (C_6-C_{12}) opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6) o $-R^r$
- (iv) un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, hidroxilo, halógeno o -alquilo (C_1-C_6),
- (v) un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido en donde el sustituyente opcional se selecciona de ciano, oxo ($=O$), hidroxilo, halógeno, -alquilo (C_1-C_6), -alcoxi (C_1-C_6), $-NR^cR^d$ o $-R^r$,
- (vi) $-NR^4R^5$,
- (vii) -alquilo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{12});

R^b representa hidrógeno o halógeno;

R^4 se selecciona de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_{10}), -hidroxialquilo (C_1-C_6), -alcoxialquilo (C_1-C_6), -halógeno alquilo (C_1-C_6) o -alquilo (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_{10});

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

Alternativamente R^4 y R^5 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido opcionalmente que contiene 1 a 2 heteroátomos adicionales o grupos seleccionados de $-O-$, $-S-$, $-N-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$, en donde el sustituyente opcional se selecciona de hidroxilo, -alquilo (C_1-C_6), $-C(=O)$ -alquilo (C_1-C_6), mesilo o $COOR^e$;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6);

R^e se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^i es hidrógeno, -alquilo (C_1-C_6), -haloalquilo (C_1-C_6), -alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_{10}), -alquilo (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 hidroxil;

R^r se selecciona independientemente de un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el

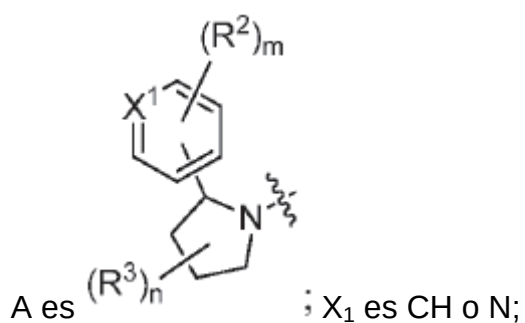
sustituyente opcional se selecciona de hidroxilo, halógeno, -alquilo (C₁-C₆) o -alcoxi (C₁-C₆);

R^s es un alquilo (C₁-C₆)- arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente opcional es halógeno;

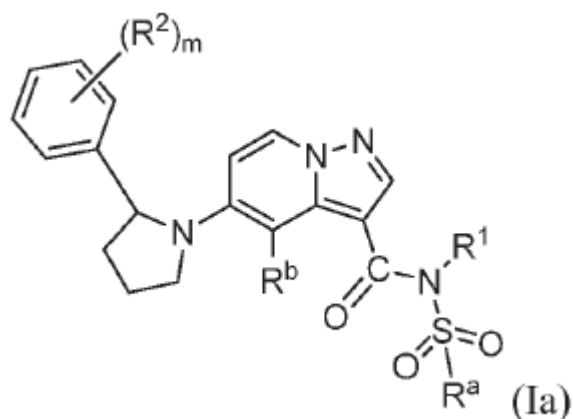
m independientemente representa 0, 1, 2, 3 o 4; y

n independientemente representa 0, 1, 2, o 3.

2. El compuesto de fórmula (I), en donde

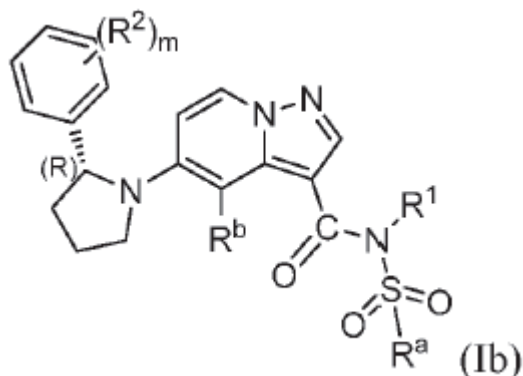


3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula (Ia)



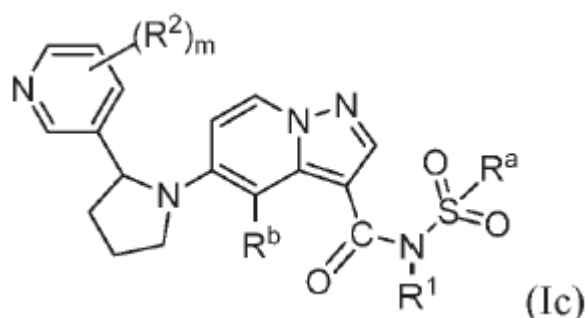
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene la fórmula (Ib)



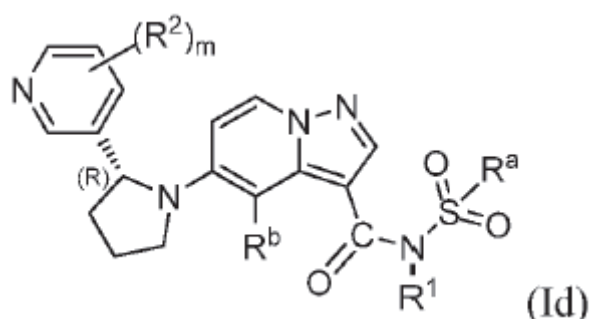
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, en donde los valores de todas las variables son como se describe para el compuesto de fórmula (Ib).

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



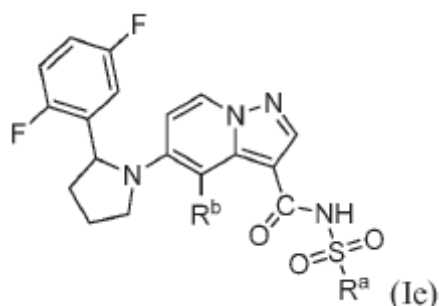
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables estereoisómeros de los mismos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula (Id):



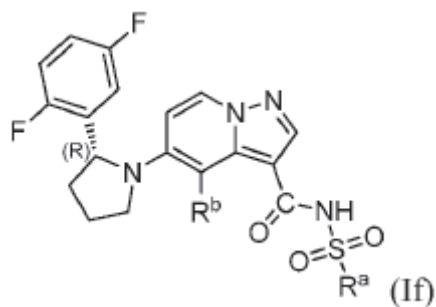
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables estereoisómeros de los mismos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene la fórmula (Ie)



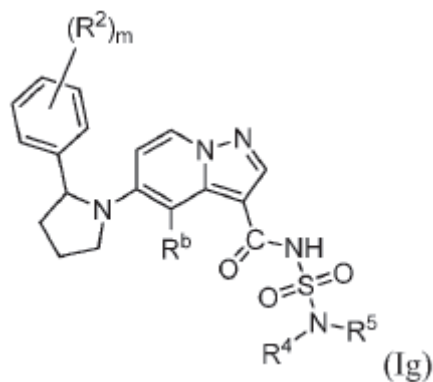
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables estereoisómeros de los mismos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene la fórmula (If)



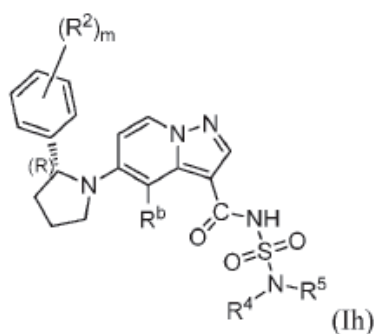
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables estereoisómeros de los mismos.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ig)



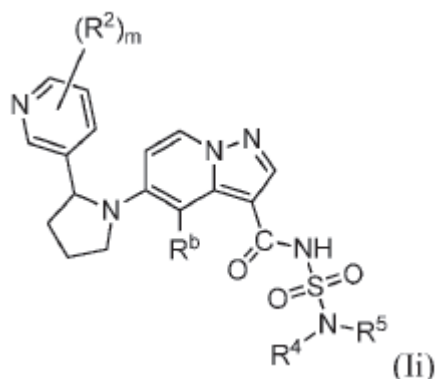
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene la fórmula (Ih):



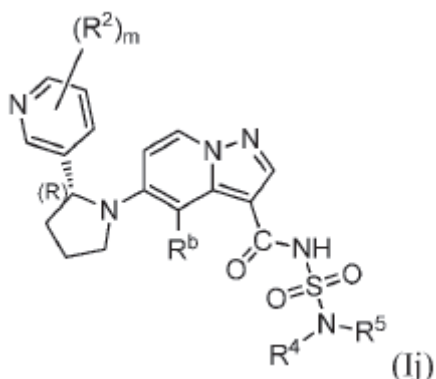
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables estereoisómeros de los mismos

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ii)



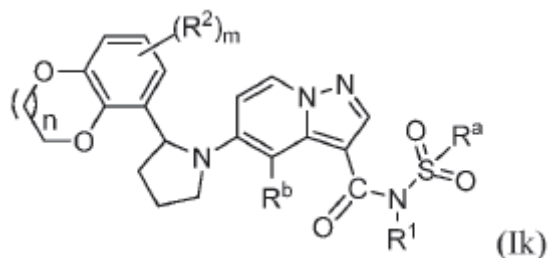
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables estereoisómeros de los mismos.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que tiene la fórmula (Ij)



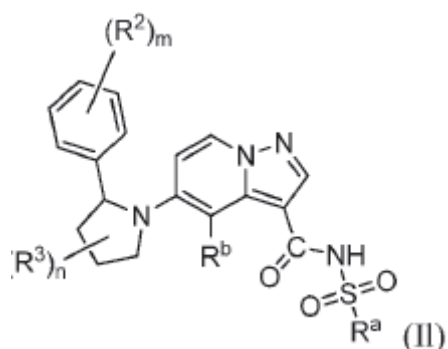
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

13. El compuesto de acuerdo con reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ik)



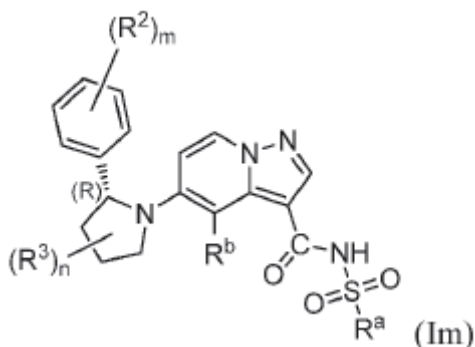
sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

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



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

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que tiene la fórmula (Im)



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

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^b es hidrógeno.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^b es flúor.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es flúor
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es flúor
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^2 independientemente representa halógeno, ciano o haloalquilo; R^4 y R^5 independientemente representan metilo, etilo o propilo y m es 1 o 2.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^a , independientemente representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^2 , en cada ocurrencia, independientemente representa halógeno, ciano o haloalquilo y m es 1 o 2.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^4 y R^5 independientemente representan metilo, etilo o propilo.
24. Un compuesto que es
 - (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 - (R)-N-(terc-butylsulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida,
 - (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(ethylsulfonyl)pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida,
 - (R)-N-((3-cyanophenyl)sulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a] piridina-3-carboxamida,
 - (R)-N-(cyclopropylsulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 - (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(methylsulfonyl) pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida,
 - (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropylsulfonyl)pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida,
 - 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1 -il)-N-((4-((S)-3-hydroxypyrrolidin-1-il) fenil) sulfonyl)pirazolo[1, 5-a]piridina-3-carboxamida,
 - (R)-N-((3-cyanophenyl)sulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metil pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 - (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(propylsulfonyl)pirazolo[1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 - (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((3,5-dimethylisoxazol-4-il) sulfonyl) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 - (R)-N-(cyclohexylsulfonyl)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-4-ilsulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida (Isómero-II),
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida (Isómero-I),
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxamida,
 (S)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil)-4, 4-difluoropirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil)-4, 4-difluoropirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-4-fluoro pirazolo[1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil) pirrolidin-1-il)-4-fluoropirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(3-fluoro-5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

5-((R)-2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) fenil) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

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

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

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-((1 -metil ciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(TSi-etil-N-metilsulfamoil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N,N-dimetil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(-etil-N-metil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(,N-dimetil sulfamoil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(-etil-N-metilsulfamoil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

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

(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)
pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-
1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metil
sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-
il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)
fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-
a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-
metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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]piridina-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]piridina-3-carboxamida
(Diastereómero-II),

N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-
il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-I),

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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-II),
 N-(etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxamida,
 4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoil pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-I),
 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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-2);
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isobutil-N-metil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-N,N-dimetilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-(2-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 5-((2R)-2-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofliran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofliran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-II),
 N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida (mezcla racémica);
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropil sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida,
 (R)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo [1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxamida,
 (terc-butilsulfonil) (5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (R)-(terc-butilsulfonil) (5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo [1,5-a] piridina-3-carbonil)amida 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]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (terc-butilsulfonil) (5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio,
 (terc-butilsulfonil) (5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) ((1 -metilciclopropil) sulfonil)amida de sodio,
 (terc-butilsulfonil) (5-((2R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,

(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (N-dimetilsulfamoil)amida de sodio,
 (terc-butilsulfonil) (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (R)-(N,N-dimetilsulfamoil) (4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (N-etil-N-metilsulfamoil) (5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (o-tolilsulfonil)amida de sodio,
 (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (isopropilsulfonil)amida de sodio,
 (5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil) -4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) ((1-metilciclopropil)sulfonil)amida de sodio, o
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (piperidin-1-ilsulfonil)amida de sodio;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil)sulfonil)pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida,
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) fenil) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-((3-cianofenil) sulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-morfolinofenil) sulfonil)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(o-tolilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina- 3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-fluorofenil) sulfonil)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

5-((R)-2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) fenil) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (piperidin-1-ilsulfonil)amida de sodio, o

(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (o-tolilsulfonil)amida de sodio;

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

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

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5- a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-idroxi-pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoro pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(4,4'-difluoro-[1, 1'-bifenil]-2-il)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-4-fluoro pirazolo[1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil) pirrolidin-1-il)-4- fluoropirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2-fluoro-5-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi) fenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R)-2-(3-fluoro-5-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida (Mezcla racémica),
 (R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida,
 (R)-4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isopropilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-3-carboxamida,
 (terc-butilsulfonil) 5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (terc-butilsulfonil) 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,
 (R)-(terc-butilsulfonil) 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio, o
 (R)-(terc-butilsulfonil) 5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

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

(R)-N-(ciclopropilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(ciclohexil sulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(ciclopentil sulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(ciclobutilsulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)pirazolo [1, 5-a] piridina-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] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-3-ilsulfonil)pirazolo[1,5- a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-((5-clorotiofen-2-il) sulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin- 1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-((2,5-diclorotiofen-3-il) sulfonil)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilsulfonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-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] piridina-3-carboxamida, o
 5-((R)-2-(3, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il) piridin-3-il) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos.

29. El compuesto de acuerdo con 1, que es

(R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-4-ilsulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 5-((R)-2-(2, 5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)-N-((2-metiltetrahidrofuran-3-il) sulfonil) pirazolo [1, 5-a] piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(morfolinosulfonil) pirazolo[1,5- a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil) pirazolo[1,5- a]piridina-3-carboxamida,
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((4-metilpiperazin-1-il) sulfonil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piperidin-1-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida, o

5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)sulfonil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida;

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

30. El compuesto de acuerdo con 1, que es

(R)-N-(terc-butilsulfonil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-5-((2R,4R)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(N-dimetilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N-(etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(etil-N-metilsulfamoil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(terc-butilsulfonil)-4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

(4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (isopropilsulfonil)amida de sodio,

(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) ((1-metilciclopropil)sulfonil)amida de sodio,

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

(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (N-dimetilsulfamoil)amida de sodio,

(terc-butilsulfonil) (4-fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio, o

(terc-butilsulfonil) (5-(2-(2,5-difluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio;

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

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

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

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-(ciclopropilmetil)-N-metilsulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N,N-dietilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(N-etil-N-metil sulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N-etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(3,5-difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)-N-(etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((S)-tetrahidrofliran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-((R)-2-(3-fluoro-5-(((R)-tetrahidrofliran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

- fluoro-5-((2R,4S)-4-fluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-sulfamoilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-I),

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(isobutil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

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

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

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

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

5- ((2R)-2-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(TSi- etil-N-metilsulfamoil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-N-(N,N-bis(ciclopropilmetil)sulfamoil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida,

(R)-(N,N-dimetilsulfamoil) (4-fluoro-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio,

(N-etil-N-metilsulfamoil) (5-((2R)-2-(5-fluoro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi) fenil)pirrolidin-1-il) pirazolo [1,5-a]piridina-3-carbonil)amida de sodio, o

(R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonil) (N,N-dimetilsulfamoil)amida de sodio;

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

32. El compuesto de acuerdo con 1, que es

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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-I),

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]piridina-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]piridina-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]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-II),

N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida (Diastereómero-I),

N-(etil-N-metilsulfamoil)-5-(2-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina-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]piridina-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.

33. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 o 24 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

34. Un método para inhibir receptor de cinasa tropomiosina A (TrkA) en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 o 24.
35. Un método para tratar o prevenir afecciones, enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de cinasa TrkA anormal o desregulada al administrar una cantidad efectiva del compuesto, como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 o 24, a un paciente en necesidad del mismo.
36. Un método para tratar afecciones, enfermedades y/o trastornos que se pueden tratar o prevenir mediante inhibición de actividad de cinasa Trk, tal como dolor, inflamación, cáncer, reestenosis, aterosclerosis, psoriasis, trombosis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, fibrosis, enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad, trastorno o lesión que se relaciona con dismielinación o desmielinización o ciertas enfermedades infecciosas tales como infección por Trypanosoma Cruzi al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 o 24, a un paciente en necesidad del mismo.
37. Un método para tratar dolor en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 o 24.
38. El método como se reivindica en reivindicación 37, en donde dolor incluye dolor crónico y agudo.
39. El método como se reivindica en reivindicación 37, en donde el dolor se relaciona con cáncer, cirugía, fractura de hueso, dolor del esqueleto provocado por metástasis de tumor, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, cistitis intersticial, pancreatitis crónica, dolor visceral, dolor inflamatorio, migraña, dolor lumbar crónico, síndrome de dolor en vejiga y dolor neuropático.

40. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene actividad inhibidora de TrkA utilizando ensayo TR-FRET de menos de aproximadamente 1 μ M.
41. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene actividad inhibidora de TrkA utilizando ensayo TR-FRET de menos de aproximadamente 100 nm.
42. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene actividad inhibidora de TrkA utilizando ensayo TR-FRET de menos de aproximadamente 50 nM.
43. Un método para tratar dolor que comprende administrar una cantidad efectiva de compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42 a un paciente en necesidad del mismo.

RESUMEN

La presente solicitud se relaciona con una serie de compuestos de pirazolo[1,5-a]piridina sustituida, su uso como inhibidores de cinasa de proteína de la familia del receptor de cinasa tropomiosina (Trk), método para elaborar y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.