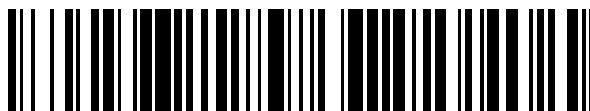


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 655**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4162** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**C07D 305/06** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2017 PCT/EP2017/066255**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18007249**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2017 E 17734307 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3478681**

54 Título: **1H-pirazolo[4,3-b]piridinas como inhibidores de PDE1**

30 Prioridad:

**04.07.2016 DK 201600397**

**11.10.2016 DK 201600612**

**04.04.2017 DK 201700236**

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

**29.09.2020**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)**

**Ottiliavej 9**

**2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**KEHLER, JAN;**

**JUHL, KARSTEN;**

**MARIGO, MAURO;**

**VITAL, PAULO JORGE VIEIRA;**

**JESSING, MIKKEL;**

**LANGGÅRD, MORTEN;**

**RASMUSSEN, LARS KYHN y**

**CLEMENTSON, CARL MARTIN SEBASTIAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 784 655 T3

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

## DESCRIPCIÓN

1H-pirazolo[4,3-b]piridinas como inhibidores de PDE1

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE1 y su uso como medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y procedimientos para tratar trastornos que usan los compuestos de la invención.

**Antecedentes de la invención**

10 Los nucleótidos cíclicos del segundo mensajero (cNs), el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) juegan un papel importante en la cascada de transducción de señales intracelulares, al regular las cinasas de proteína dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activado por cAMP), fosfoproteína fosfatasas y/o canales catiónicos de compuertas cN. En las neuronas, esto incluye la activación de cinasas dependientes de cAMP y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas involucradas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación neuronal y la supervivencia. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la tasa de biosíntesis de las ciclasas y por la tasa de degradación de las fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan cAMP/cGMP mediante hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. Dado que las PDE proporcionan el único medio para degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE desempeñan un papel esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE prevén la descomposición de los cN en un espectro de concentraciones de cN en todas las células, y sus variados mecanismos reguladores proporcionan integración y diafonía con innumerables vías de señalización. Las PDE particulares están dirigidas a compartimentos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y esculpen microambientes para una diversidad de signalosomas de cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

25 Sobre la base de la especificidad del sustrato, las familias PDE se pueden dividir en tres grupos: 1) Las PDE específicas de cAMP, que incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas selectivas de cGMP PDE5 y PDE9, y 3) las PDE de doble sustrato, PDE1, PDE2, PDE3, así como PDE10 y PDE11.

30 Anteriormente denominada PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), PDE1 es única en el sentido de que está regulada de forma dependiente por  $Ca^{2+}$  a través de calmodulina (CaM, una proteína de unión a  $Ca^{2+}$  de 16 kDa) en complejo con cuatro  $Ca^{2+}$  (para revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Por lo tanto, PDE1 representa un enlace regulador interesante entre los nucleótidos cíclicos y el  $Ca^{2+}$  intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (ubicación del cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Tienen promotores alternativos y dan lugar a una multitud de proteínas mediante empalmes alternativos que difieren en sus propiedades reguladoras, afinidades de sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución de tejidos y pesos moleculares. Se identifican más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían de 58 a 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión de  $Ca^{2+}$ /CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. PDE1 es un PDE de doble sustrato y el subtipo PDE1C tiene la misma actividad hacia cAMP y cGMP ( $K_m \approx 1-3 \mu M$ ), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP ( $K_m$  para cGMP  $\approx 1-3 \mu M$  y para cAMP  $\approx 10-30 \mu M$ ).

45 Los subtipos de PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y se ubican especialmente en el cuerpo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A) y esta ubicación se conserva en todas las especies (Amy Bernard y col. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida), y se utiliza como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 mejoran los niveles del segundo mensajero cNs, lo que conduce a una excitabilidad neuronal mejorada.

50 Por lo tanto, PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso y los inhibidores de PDE1 pueden mejorar los niveles de los segundos mensajeros cAMP/cGMP que conducen a la modulación de procedimientos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades de mejora de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen que los inhibidores de PDE1 sean buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de inhibidores de PDE1 en modelos animales (para revisiones véase, p. ej., Blokland y col. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22 (4), 349-354; y Medina, *AE Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5 (feb.), 21) ha sugerido el potencial para el uso terapéutico de inhibidores de PDE1 en trastornos neurológicos, como p. ej., enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos como, p. ej., el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (DCAE) y en el síndrome de piernas inquietas. También ha habido solicitudes de patentes que reivindican que los inhibidores de PDE1

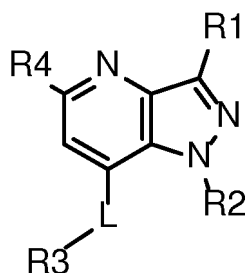
son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la mejora de la señalización de progesterona, como la disfunción sexual femenina (p. ej., el documento WO 2008/070095).

5 Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados actuales para trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, tratamientos que no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de procedimientos alternativos de tratamiento de tales enfermedades.

### Resumen de la invención

Las enzimas PDE1 se expresan en el sistema nervioso central (SNC), lo que hace de esta familia de genes una fuente atractiva de nuevas dianas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

10

donde

L se selecciona del grupo que consiste en NH, CH<sub>2</sub>, S y O;

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> monocíclico saturado;

15

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

20

R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

25

R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

30

R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

35

L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -N-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

5 R<sub>4</sub> es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -N-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R<sub>4</sub> es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La referencia al compuesto I incluye la base libre del compuesto I, sales farmacéuticamente aceptables del compuesto I, como sales de adición de ácido del compuesto I, mezclas racémicas del compuesto I, o el enantiómero y/o isómero óptico correspondiente del compuesto I, y formas polimórficas y amorfas del compuesto I así como formas tautoméricas del compuesto I. Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los objetos de esta invención.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) para su uso en terapia.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I), y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (DCAE) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

25 En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto según la fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (DCAE) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

## Definiciones

### *Enzimas PDE1:*

35 La familia de isoenzimas PDE1 incluye numerosas isoformas PDE1 variantes de corte y empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B y PDE1C que se dividen aún más en diversas isoformas. En el contexto de la presente invención, las enzimas PDE1 y PDE1 son sinónimos y se refieren a las enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como a sus isoformas, a menos que se especifique lo contrario.

### *Inhibidores de PDE1:*

40 En el contexto de la presente invención, se considera que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel de CI<sub>50</sub> de cualquiera de las tres isoformas de PDE1 es de 10 micromolar o menos, preferiblemente menos de 9 micromolar, como 8 micromolar o menos, como 7 micromolar o menos, como 6 micromolar o menos, como 5 micromolar o menos, como 4 micromolar o menos, como 3 micromolar o menos, más preferiblemente 2 micromolar o menos, como 1 micromolar o menos, en particular 500 nM o menos.

45 En general, los compuestos de la invención muestran selectividad hacia la isoforma PDE1B, lo que significa que dichos compuestos son más fuertes como inhibidores de PDE1B que como inhibidores de PDE1A y/o PDE1C. En realizaciones preferidas de la invención, dichos compuestos son al menos dos veces más fuertes, cinco veces más fuertes o diez veces más fuertes como inhibidores de PDE1B que como inhibidores de PDE1A y/o PDE1C. En realizaciones más preferidas de la invención, dichos compuestos son al menos quince veces más fuertes o veinte veces más fuertes como inhibidores de PDE1B que como inhibidores de PDE1A y/o PDE1C.

50 En realizaciones preferidas de la invención, la cantidad requerida de inhibidor de PDE1 requerida para alcanzar el nivel de CI<sub>50</sub> de PDE1B es de 400 nM o menos, como 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, o incluso 80 nM o menos, como 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos. La selectividad hacia la isoforma PDE1B puede evitar efectos potencialmente no deseados asociados con la inhibición de PDE1A y/o PDE1C. Por ejemplo, efectos periféricos potencialmente no deseados.

*Sustituyentes:*

En el presente contexto, "opcionalmente sustituido" significa que el resto indicado puede estar o no sustituido, y cuando está sustituido es mono, di o trisustituido. Se entiende que cuando no se indican sustituyentes para un resto "opcionalmente sustituido", entonces la posición la mantiene un átomo de hidrógeno.

5 Como se usa en el contexto de la presente invención, los términos "halo" y "halógeno" se usan indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un intervalo dado puede indistintamente ser indicado con "-" (guión) o "a", p. ej., el término "alquilo "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" es equivalente a "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>".

10 Los términos "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>" se refieren a un hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificado) o ramificado que tiene de uno hasta ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

El término "fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refiere a un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con uno o más flúor.

15 Los términos "deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" y "deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refieren a un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> donde uno o más átomos de hidrógeno se designan como deuterio. Los ejemplos de "deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" incluyen, pero no se limitan a, trideuteriometilo, 1,1-dideuterioetilo, 2,2,2-trideuterioetilo y 1,1,2,2,2-pentadeuterioetilo.

El término cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 El término "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo y tiofenilo.

El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refiere a un resto de fórmula -OR', donde R' indica alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> como se definió anteriormente.

25 El término "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refiere a un resto de fórmula -OR', donde R' indica fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> como se definió anteriormente.

El término "deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refiere a un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> donde uno o más átomos de hidrógeno se designan como deuterio. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, trideuteriometoxi, 1,1-dideuterioetoxi, 2,2,2-trideuterioetoxi y 1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi.

30 Los términos "heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros" se refiere a un anillo monocíclico saturado que contiene 1 a 3, 4 o 5 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, oxazolidin-2-ona, azetidín-2-ona, imidazolidín-2-ona, piperidín-2-ona, imidazolidina-2,4-diona, oxazolidina-2,4-diona o piperidín-2-ona.

*Formas isoméricas y tautoméricas:*

35 Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos incluirá, a menos que se especifique lo contrario, el compuesto puro enantiomérico o diastereoméricamente, así como las mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 15 se prepara como un racemato e incluye ambos (R)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-7-amina y (S)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-pirazolo[4,3-b] piridin-7-amina, así como las mezclas de estos dos enantiómeros en cualquier proporción, incluida la mezcla racémica. El enantiómero R del compuesto del ejemplo 15 se ha designado como "15a" mientras que el enantiómero S se ha designado como "15b".

45 Cuando un compuesto de la invención se denota con el sufijo "enantiómero 1" o "enantiómero 2" se entiende que dicho enantiómero podría ser el enantiómero S o el enantiómero R. Es decir, el "enantiómero 1" podría ser el enantiómero S o el enantiómero R y el "enantiómero 2" podría ser el enantiómero S o el enantiómero R. Cuando tanto el enantiómero 1 como el enantiómero 2 se han ejemplificado para un compuesto, se deduce que uno es el enantiómero S y el otro es el enantiómero R. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 123 es 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 1; y el ejemplo del compuesto 124 es 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2. Se deduce que si, por ejemplo, se puede determinar que el compuesto del ejemplo 123 es el enantiómero R, entonces el ejemplo del compuesto 124 será el enantiómero S y viceversa.

Algunos compuestos de la invención se han ejemplificado en una sola forma enantiomérica, como por ejemplo el compuesto del ejemplo 125: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo [4,3-*b*] piridin-7-amina, enantiómero 2, que se ha preparado a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*] piridin-7-amina, enantiómero 2. En tal caso, se deduce que el enantiómero correspondiente ("enantiómero 1") se puede preparar por un procedimiento similar a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1. Por lo tanto, el enantiómero correspondiente ("enantiómero 1") también es un compuesto de la invención que puede reivindicarse individualmente.

Así, el ejemplo 125 incluye ambas formas enantioméricas, que pueden cada una reivindicarse individualmente, aunque solo el "enantiómero 2" se ha preparado y probado en el ensayo PDE1. El enantiómero R del compuesto del ejemplo 125 se ha designado como "125a" mientras que el enantiómero S se ha designado como "125b". El mismo principio se aplica a otros compuestos ejemplificados para los que solo se ha preparado un enantiómero.

La estereoquímica absoluta para un compuesto de la invención puede determinarse mediante cristalografía de rayos X o dicroísmo circular vibracional.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos puedan formar se incluya dentro del alcance de la presente invención.

#### *Compuestos deuterados:*

La presente invención también comprende compuestos deuterados. El término "compuesto deuterado" indica un compuesto que comprende uno o más átomos que se designan como deuterio.

Se reconoce que los elementos están presentes en abundancias isotópicas naturales en la mayoría de los compuestos sintéticos y dan como resultado la incorporación inherente de deuterio. La abundancia isotópica natural de los isótopos de hidrógeno, como el deuterio, es de aproximadamente el 0,015 %. Así, como se emplea en esta memoria, la designación de un átomo como deuterio en una posición indica que la abundancia de deuterio es significativamente mayor que la abundancia natural de deuterio. Cualquier átomo no designado como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo, como será evidente para el experto en la materia. Cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

En algunas realizaciones, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación mínima de deuterio mayor del 50 % en esa posición. En algunas realizaciones, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación mínima de deuterio mayor del 60 %, como mayor del 65 %, como mayor del 70 %, como mayor del 75 %, como mayor del 80 % en esa posición. En una realización preferida de la invención, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación mínima de deuterio mayor del 85 %, como mayor del 90 % en esa posición. En una realización más preferida de la invención, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación mínima de deuterio mayor del 95 %, como mayor del 97 %, tal como mayor del 99 % en esa posición.

Los compuestos deuterados de la presente invención son compuestos donde uno o más átomos del sustituyente en la posición R4 se denominan deuterio.

#### *Sales farmacéuticamente aceptables:*

Los compuestos de esta invención se utilizan en general como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se describen a continuación.

Las sales farmacéuticamente aceptables en el presente contexto pretenden indicar sales no tóxicas, es decir, fisiológicamente aceptables. La expresión sales farmacéuticamente aceptables incluye sales formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nitroso, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido salicílico, ácido salicílico, sacarina y ácidos sulfónicos, como el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido toluenosulfónico y el ácido bencenosulfónico. Algunos de los ácidos enumerados anteriormente son diácidos o triácidos, es decir, ácidos que contienen dos o tres hidrógenos ácidos, como el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido fumárico y el ácido maleico.

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de ácidos y bases útiles para formar sales farmacéuticamente aceptables, p. ej. en "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use" de Stahl and Wermuth (Eds), Wiley-VCH, 2008.

#### *Cantidad terapéuticamente efectiva:*

5 En el presente contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada se puede lograr utilizando experimentación habitual, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro de las habilidades habituales de un médico capacitado.

*Tratamiento y tratar:*

10 En el presente contexto, "tratamiento" o "tratar" pretende indicar el tratamiento y cuidado de un paciente con el fin de aliviar, detener, detener parcialmente o retrasar el progreso de la manifestación clínica de la enfermedad, o curar la enfermedad. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

*Vías de administración:*

15 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier vía adecuada como la vía oral, rectal, nasal, bucal, sublingual, transdérmica y parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular e intravenosa); se prefiere la vía oral.

Se apreciará que la vía dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el ingrediente activo.

*Formulaciones farmacéuticas y excipientes:*

20 A continuación, el término "excipiente" o la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes farmacéuticos que incluyen, pero no se limitan a, cargas, antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, colores, desintegrantes, sabores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, disolventes, vehículos y adyuvantes.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como uno de los compuestos descritos en la sección experimental en esta invención. La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con excipientes farmacéuticamente aceptables conforme a las técnicas convencionales tales como las descritas en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 22ª edición (2012), editado por Allen, Loyd V., Jr.

30 Las composiciones farmacéuticas para la administración por vía oral incluyen formas farmacéuticas orales sólidas como comprimidos, cápsulas, polvos y gránulos; y formas de dosificación oral líquida como soluciones, emulsiones, suspensiones y jarabes, así como polvos y gránulos para disolver o suspender en un líquido adecuado.

35 Las formas de dosificación oral sólidas pueden presentarse como unidades discretas (p. ej., comprimidos o cápsulas duras o blandas), conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y preferiblemente uno o más excipientes adecuados. Cuando sea apropiado, las formas de dosificación sólidas pueden prepararse con recubrimientos como recubrimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar una liberación modificada del ingrediente activo como liberación retardada o prolongada según los procedimientos bien conocidos en la técnica. Cuando sea apropiado, la forma de dosificación sólida puede ser una forma de dosificación que se desintegra en la saliva, como por ejemplo un comprimido bucodispersable.

40 Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral sólida incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, almidón de maíz, lactosa, manitol, povidona, croscarmelosa sódica, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, pectina, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. De manera similar, la formulación sólida puede incluir excipientes para las formulaciones de liberación retardada o prolongada conocidas en la técnica, como monoestearato de glicerilo o hipromelosa. Si se usa material sólido para la administración por vía oral, la formulación puede prepararse, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con excipientes sólidos y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de formación de comprimidos convencional; o la formulación puede colocarse, por ejemplo, en una cápsula dura, p. ej., en forma de polvo, pastilla o minicomprimido. La cantidad de excipiente sólido variará ampliamente pero típicamente variará de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación.

50 Las formas de dosificación oral líquida pueden presentarse como, por ejemplo, elixires, jarabes, gotas orales o una cápsula rellena de líquido. Las formas de dosificación oral líquida también pueden presentarse como polvos para una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso. Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral líquida incluyen, pero no se limitan a, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol, poli-sorbato, monoglicéridos y diglicéridos, ciclodextrinas, aceite de coco, aceite de palma y agua. Las formas de dosificación oral líquida pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en un líquido

acuoso o no acuoso, o incorporando el ingrediente activo en una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Se pueden usar excipientes adicionales en formulaciones orales sólidas y líquidas, como colorantes, saborizantes y conservantes, etc.

5 Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas estériles de inyección o infusión, concentrados de inyección o infusión, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones estériles de inyección o infusión antes de su uso. Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación parenteral incluyen, entre otros, agua, aceite de coco, aceite de palma y soluciones de ciclodextrinas. Las formulaciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario y volverse isotónicas con suficiente solución salina o glucosa.

10 Otros tipos de composiciones farmacéuticas incluyen supositorios, inhalantes, cremas, geles, parches dérmicos, implantes y formulaciones para la administración bucal o sublingual.

Es requisito que los excipientes utilizados para cualquier formulación farmacéutica cumplan con la vía de administración prevista y sean compatibles con los ingredientes activos.

*Dosis:*

15 En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En particular, las dosis diarias pueden estar en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y la condición general del sujeto a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, cualquier enfermedad concomitante a tratar, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos por los expertos en la materia.

20 Una dosis oral típica para adultos estará en el intervalo de 0,1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, como 1-500 mg/día, como 1-100 mg/día o 1-50 mg/día. Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

### **Descripción detallada de la invención**

30 Los presentes inventores han identificado compuestos que son inhibidores de PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son eficaces en la inhibición de PDE1 para su uso como medicamento en el tratamiento de un mamífero, preferiblemente un ser humano.

35 La invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para su uso en el tratamiento de una enfermedad cerebral que podría ser un trastorno neurodegenerativo o un trastorno psiquiátrico. En una realización preferida de la invención, el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. En otra realización preferida de la invención, el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión,

40 del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (DCAE) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas. Otros trastornos cerebrales podrían ser, p. ej., el síndrome de piernas inquietas.

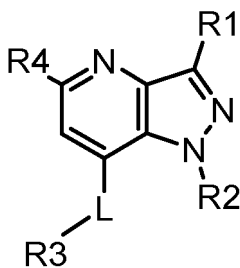
### **Realizaciones de la invención**

A continuación, se describen realizaciones de la invención. La primera realización se designa E1, la segunda realización se designa E2 y así sucesivamente.

45 En una primera realización E1, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

E1. Un compuesto según la fórmula (I)





(I)

donde

L se selecciona del grupo que consiste en NH, CH<sub>2</sub>, S y O;

5 R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> monocíclico saturado;

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, todos los cuales

pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

10 R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

15 R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

20 L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

25 L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -N-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

30 R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -N-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

35 R4 es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

E2. El compuesto según la realización 1, donde

L se selecciona del grupo que consiste en NH, CH<sub>2</sub>, S y O;

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> monocíclico saturado;

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxilo;

5 R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

10 R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

15 R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -N-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

20 R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -N-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R4 es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 E3. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde L es NH.

E4. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde L es CH<sub>2</sub>.

E5. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde L es S.

E6. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde L es O.

E7. El compuesto según la realización 1, donde

30 L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

35 L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

E8. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-7, donde R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano, todos los cuales están no sustituidos.

40 E9. El compuesto según la realización 8, donde R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano.

E10. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-9, donde R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más metilo.

E11. El compuesto según la realización 10, donde R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar sustituidos con un metilo.

45 E12. El compuesto según la realización 10, donde R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales están no sustituidos.

E13. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-9, donde R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más metilo.

E14. El compuesto según la realización 13, donde R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar sustituidos con un metilo.

E15. El compuesto según la realización 13, donde R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales están no sustituidos.

5 E16. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-9, donde R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más metilo.

E17. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-9, donde R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más metilo.

10 E18. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 16-17, donde dicho heteroarilo de 5 miembros está sustituido con un metilo.

E19. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 16-17, donde dicho heteroarilo de 5 miembros está no sustituido.

E20. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 16-19, donde dicho heteroarilo de 5 miembros se selecciona de tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo y tiofenilo.

15 E21. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-20, donde R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

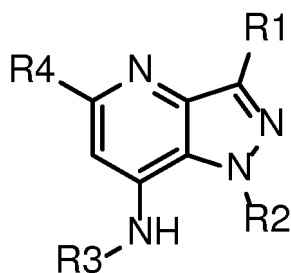
E22. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-20, donde R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

20 E23. El compuesto según la realización 22, donde R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos metilo.

E24. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 22-23, donde dicho heteroarilo de 5 miembros se selecciona de tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo y tiofenilo.

25 E25. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-20, donde R4 es un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros saturado todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con un sustituyente seleccionado de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

E26. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-3 y 8-25, de fórmula (Ib)



(Ib)

donde

30 R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> monocíclico saturado;

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, todos los cuales

35 pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo o piridinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y metoxi;

o

R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo o piridinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y metoxi; o

5 R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

10 R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

E27. El compuesto según la realización 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

2: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-tiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

3: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

15 4: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-oxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

5: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-triazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-triazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

7: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

8: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-tetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

20 9: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

10: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-isoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

11: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-tiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

12: 1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

13: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-metil-pirazol-4-il)metil]-1-propil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

25 14: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

15: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

16: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

17: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

18: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

30 19: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

20: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(tiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

21: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

22: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

23: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*m*-tolil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

35 24: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*p*-tolil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

25: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

26: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-etil-*N*-[(1-metil-pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

27: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-pirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 28: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 31: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 33: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 34: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-3-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 36: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 37: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 38: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metiloxazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 41: *N*-benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 42: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 43: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 44: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 45: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 20 46: 5-(2-etoxi-3-piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((2-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 47: 5-(2-etoxi-3-piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 48: 5-(2-etoxi-3-piridin-3-il)-1-etil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 49: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 25 50: 5-(2-etoxi-3-piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 51: *N*-((1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxi-3-piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 52: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 53: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 54: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 55: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 58: 2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxi-3-piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 59: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 60: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 61: 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 62: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 63: 1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 64: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 65: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 66: 5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 68: 3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 10 69: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 70: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 71: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 72: 5-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]oximetil]-2-metil-oxazol;
- 73: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 74: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 75: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 76: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 78: 4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 20 79: 5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 81: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 83: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 84: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 87: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 91: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 93: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 95: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 96: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 97: 5-(2-isopropoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 98: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 99: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 102: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 103: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 104: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 105: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 106: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 108: 3-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 109: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 110: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 112: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 114: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 115: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 116: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 117: *N*-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 119: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 120: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 25 121: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 122: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 123: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 30 124: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 125: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 35 126: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 127: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 128: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 40 129: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina,

enantiómero 2;

130: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

5 131: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1*H*-pirazo-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

132: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

133: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

10 134: 3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

135: 3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

136: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;

15 137: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

138: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;

139: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

20 140: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;

141: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

142: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

25 143: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

144: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;

145: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

146: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1 *H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

30 147: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

148: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

149: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

150: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona;

151: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;

35 152: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]azetidín-2-ona;

153: 1-terc-butí-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona;

154: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona;

155: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona;

156: 4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;

40 157: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoxi-piridin-3-amina;

158: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina;



- 159: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoxi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 160: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 161: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 162: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 163: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 164: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 165: *N*-[(1-difluorometil)pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 166: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluorometil)isoxazol-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 167: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(3-fluorometil)isoxazol-5-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 168: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 169: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltriazol-4-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 170: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 171: 3-[1-isopropil-7-[(2-metoxi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 172: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 173: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metilthiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 174: 5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 175: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 176: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 177: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 20 178: *N*-[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 179: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 180: 5-(2-(etoxi-1,1-*d*<sub>2</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 181: 5-(2-(etoxi-*d*<sub>5</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-*d*<sub>3</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 183: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 184: 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 185: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 186: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 187: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-*H*-pirazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 188: 5-[2-(difluorometoxi)-3-piridil]-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 189: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 190: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 191: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 192: 5-[2-dimetilamino]-3-piridil]-1-isopropil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 193: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;

- 194: 1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 195: 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 196: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 197: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 198: 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 199: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 200: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 201: 5-(2-(dimetilamino)-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 202: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 203: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

E28. El compuesto según la realización 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 1: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 2: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metilthiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 3: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 4: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 7: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 8: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 9: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 11: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilthiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 12: 1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 13: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-propil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 14: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (racémico);
- 30 15a: (R)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15b: (S)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 16: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 17: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 18: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 19: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(thiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 21: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 22: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(4-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 23: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*m*-tolilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 24: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*p*-tolilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 26: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-etil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 27: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 28: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 31: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 33: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 34: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-3-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 36: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 37: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 38: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metiloxazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 41: *N*-benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 42: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 43: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 44: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 45: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 46: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((2-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 48: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-etil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 49: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 51: *N*-((1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 52: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 53: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 54: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 55: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 58: 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 59: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 60: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 61: 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 62: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 63: 1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 64: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 65: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 66: 5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 68a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 68b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 69: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 70: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 71: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 72: 5-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]oximetil]-2-metil-oxazol;
- 73: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 74: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 75: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 76: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 78: 4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 79: 5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 81: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 83: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 84: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 87: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 91: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 93: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 95: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 96: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 97: 5-(2-isopropoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 98: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 99: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 102: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 103: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 104: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 105: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 106: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 108: 3-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 20 109: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 110: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 112: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 114: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 115: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 116: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 117: *N*-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 119: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 120: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 121: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 122: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 123: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-

- amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 124: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5
- 125a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 125b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 126a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 126b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10
- 127a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 127b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 128a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 128b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15
- 129a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 129b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 130a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 130b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20
- 131a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 131b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 132a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 132b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 133a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25
- 133b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 134a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 134b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30
- 135a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 136: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35
- 137: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 138: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40
- 139: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 140: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 141: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 142: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 143: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 144a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 144b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 145: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 146: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 147: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 148: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 149: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 150: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona;
- 151: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 152: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]azetidin-2-ona;
- 15 153: 1-terc-butil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona;
- 154: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona;
- 155: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona
- 156: 4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 157: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoksi-piridin-3-amina;
- 20 158: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina;
- 159: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoksi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 160: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 161: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 162: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 163: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 164: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 165: *N*-[(1-difluorometil)pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 166: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluorometil)isoxazol-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 167: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(3-fluorometil)isoxazol-5-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 168: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 169: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltriazol-4-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 170: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 171: 3-[1-isopropil-7-[(2-metoksi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]1-*H*-piridin-2-ona;
- 172: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 173: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 174: 5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 175: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 176: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 177: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 178: *N*-[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 179: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 180: 5-(2-(etoxi-1,1-d<sub>2</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 181: 5-(2-(etoxi-d<sub>5</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-d<sub>3</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 183: 1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 184: 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 185: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 186: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 187: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-*H*-pirazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona
- 15 188: 5-(2-(difluorometoxi)-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 189: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 190: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 191: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 192: 5-[2-dimetilamino]-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 193: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 194: 1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 195: 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1-*H*-1,2,2,4-triazol-5-il)-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 196: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 197: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 198: 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 199: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 200: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 201: 5-(2-(dimetilamino)-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 202: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 203: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.
- E29. El compuesto según la realización 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 35 6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 7: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 21: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metilthiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



- 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiloxazol-2-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 119: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 120: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoksi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 135b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoksi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 136: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 137: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 137: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 140: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40 141: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

180: 5-(2-(etoxi-1,1-d2)piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

181: 5-(2-(etoxi-d5)piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-d3)piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

5 191: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

10 E30. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-29, donde dicho compuesto tiene un valor  $Cl_{50}$  de PDE1A, PDE1B o PDE1C, determinado como se describe en la sección "ensayo de inhibición de PDE1", de 10 micromolar o menos, como 5 micromolar o menos, como 4 micromolar o menos, como 3 micromolar o menos, como 2 micromolar o menos, como 1 micromolar o menos, como 500 nM o menos, como 400 nM o menos, como 300 nM o menos, como 200 nM o menos, como 100 nM o menos.

E31. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-29, para su uso en terapia.

E32. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-29, para su uso como medicamento.

15 E33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-29 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 E34. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-29, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (DCAE) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

25 E36. Uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-29, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (DCAE) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

Tabla 1: Compuestos de la invención

Ejemplo	Compuesto	PDE1A, $Cl_{50}$ (nM)	PDE1B, $Cl_{50}$ (nM)	PDE1C, $Cl_{50}$ (nM)
1	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	18	1,6	40
2	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	0,46	0,071	4,9
3	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-propilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	0,8	0,11	3
4	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	8,6	0,86	19
5	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	11	1,8	28

ES 2 784 655 T3

6	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	4,8	0,22	5,6
7	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	21	1,1	37
8	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	2,9	0,34	8,9
9	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	2,6	0,49	17
10	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(3-propilpirazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	4,1	0,47	14
11	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metil-tiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	9,6	0,72	30
12	1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	200	60	690
13	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-propilpirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	90	15	340
14	5-(2-etoxipiridin-3-il)- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	450	38	300
15	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)etil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina (racémico);	820	200	36 % de inhibición a 10µM
16	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	670	92	1800
17	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	700	54	970
18	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-5-il)metil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	450	73	640
19	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-3-il)metil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	66	4,6	150
20	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -(tiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	520	37	600

ES 2 784 655 T3

21	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	8,9	0,44	29
22	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -(4-piridilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	250	50	430
23	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -( <i>m</i> -tolilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	240	38	750
24	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -( <i>p</i> -tolilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	380	160	1200
25	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	56	4,6	150
26	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-etil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	140	22	440
27	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	94	6,6	170
28	5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	550	85	1900
29	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	27	1,1	44
30	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	15	1,3	31
31	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	1,2	0,11	2,1
32	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	4,6	0,14	6,2
33	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	1,6	0,41	7,9
34	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	8,1	1,8	21
35	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(4-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	7,3	1,7	32

ES 2 784 655 T3

36	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	24	5,2	41
37	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	5,9	0,43	18
38	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-propilpirazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	1,1	0,24	13
39	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	8,1	0,43	13
40	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	14	1	32
41	<i>N</i> -benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	500	45	500
42	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	82	5,8	180
43	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	30	2,4	80
44	<i>N</i> -[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	19	1,4	70
45	3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)amino)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona;	8	0,62	16
46	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	5	0,42	9,7
47	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	1,6	0,069	1,8
48	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-etil-3-metil- <i>N</i> -((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	38	6,3	170
49	3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)amino)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona;	170	20	420
50	2,2,2 trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((4-metiloxazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	9	0,5	16

ES 2 784 655 T3

51	2,2,2 trifluoroacetato de <i>N</i> -((1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	53	9,1	88
52	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	1,9	0,17	4,4
53	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(1,2,4-oxadiazol-3ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	9,3	0,89	17
54	<i>N</i> -[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	0,39	0,18	4,6
55	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	3,4	0,51	5,5
56	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	16	1	45
57	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	98	4,8	170
58	2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	1,1	0,17	2,1
59	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	55	12	120
60	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	6,5	0,59	12
61	5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	550	120	680
62	1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	16	2,4	21
63	1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	64	9,4	20
64	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	52	12	47

## ES 2 784 655 T3

65	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	7,9	1,2	16
66	5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	210	59	220
67	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	9,6	0,64	27
68	3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	0,79	0,14	1,3
69	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]	14	1,2	40
70	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	140	14	360
71	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	170	18	180
72	5-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-il]oximetil]-2-metil-oxazol	14	2,4	39
73	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	81	9,2	140
74	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	2,1	0,34	8,1
75	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	9,9	0,81	33
76	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	23	2,9	32
77	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	21	0,22	64
78	4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona	27	3,2	44

ES 2 784 655 T3

79	5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	230	31	260
81	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	1	0,26	4,7
82	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	16	1	35
83	5-(2-etoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	17	1,2	38
84	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	19	1,8	23
85	5-(2-etoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	8,4	0,22	27
86	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	20	0,36	68
87	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	6,3	0,95	13
88	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	110	5,1	170
89	5-(2-etoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	61	1,5	93
90	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	270	12	640
91	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	27	2,3	70
92	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	47	2,7	110
93	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	4,3	0,96	17



ES 2 784 655 T3

94	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	1,4	0,065	4,9
95	1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	42	6,4	28
96	1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	18	3,8	5,3
97	5-(2-isopropoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	1,4	0,6	9,1
98	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	7,2	0,58	21
99	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(2 <i>H</i> -tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	0,73	0,31	3,8
100	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(2-piridilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	6,3	0,39	21
101	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	20	0,9	43
102	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(6-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	8	0,73	34
103	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	5,4	2,9	17
104	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	2,2	0,16	6,3
105	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	54	12	150
106	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	2,1	0,45	3,9
107	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	110	5,6	170
108	3-[[[5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona	2,8	0,36	12

ES 2 784 655 T3

109	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	4,9	0,66	11
110	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	11	1,1	8,5
111	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	28	1,4	68
112	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(5-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	61	12	100
113	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	110	5,7	130
114	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	24	3	46
115	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(3-piridilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	15	2	31
116	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	21	2,4	46
117	<i>N</i> -[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	18	2,3	26
118	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	13	0,42	88
119	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 1;	12	0,56	29
120	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	4,6	0,27	7,6
121	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 1	4	0,47	10

ES 2 784 655 T3

122	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	2,2	0,15	3,5
123	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 1	54	7	130
124	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	9,7	1,1	21
125	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	1	0,32	4,3
126	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	5,4	0,51	8,4
127	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(2-metil-tetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	1,8	0,31	5,1
128	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	1,2	0,26	4,1
129	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	11	1,2	25
130	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(1- <i>H</i> -imidazol-4-il)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	11	0,86	25
131	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(5-metil-1- <i>H</i> -pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina; enantiómero 2	0,35	0,042	0,46
132	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	0,14	0,045	0,52

ES 2 784 655 T3

133	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	11	1,3	23
134	3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	0,96	0,12	1,5
135	3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	1,9	0,095	3,6
136	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 1;	62	3,2	100
137	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	180	12	340
138	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 1	93	6,8	180
139	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	330	35	530
140	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 1	32	1,7	52
141	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	44	2,2	76
142	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	0,26	0,1	0,8
143	1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	3,8	0,26	9,2
144	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina, enantiómero 2	14	1,1	23

## ES 2 784 655 T3

145	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	0,41	0,095	1,2
146	1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	3,9	0,51	14
147	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	12	2,1	28
148	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	110	58	86
149	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	29	2,4	69
150	3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona	44	33	13
151	3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona	10	4,7	12
152	1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]azetidin-2-ona	48	32	61
153	1-terc-butil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona	130	76	270
154	1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona	26	3,6	49
155	3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona	8,2	4,9	3,9
156	4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;	31	31	5,1
157	<i>N</i> -[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-il]metil]-5-metoxi-piridin-3-amina	34	14	77
158	<i>N</i> -[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina;	23	4,9	50
159	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoxi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridina;	270	70	1600

ES 2 784 655 T3

160	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridina	23	3,9	56
161	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	60	6,6	120
162	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	100	13	180
163	5-(2-etoksi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	120	14	120
164	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridina	6,8	1,6	25
165	<i>N</i> -[(1-difluorometil)pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	73	5,9	110
166	5-(2-etoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(5-fluorometil)isoxazol-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	2,1	0,16	7,2
167	5-(2-etoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(3-fluorometil)isoxazol-5-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	11	1	33
168	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	14	2,6	36
169	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltriazol-4-il)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	610	85	170
170	1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	42	5,3	46
171	3-[1-isopropil-7-[(2-metoksi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]1- <i>H</i> -piridin-2-ona	290	47	420
172	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(3-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	40	5,5	46
173	1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiliazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	49	6,3	26

ES 2 784 655 T3

174	5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	18	1,5	52
175	1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	83	17	130
176	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	81	12	93
177	3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	130	20	180
178	N-[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	31	3,2	63
179	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	2,8	0,51	7
180	5-(2-(etoxi-1,1- <i>d</i> <sub>2</sub> )piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	27	0,77	78
181	5-(2-(etoxi- <i>d</i> <sub>5</sub> )piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	31	1,6	84
182	5-(2-(etoxi-2,2,2- <i>d</i> <sub>3</sub> )piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	24	1,1	61
183	1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	290	38	350
184	3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	13	2,4	45
185	1-isopropil-3-metil-N-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-5-(1 <i>H</i> -1,2,2,4-triazol-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	100	24	92
186	3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	64	15	130
187	3-[1-isopropil-3-metil-7-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	140	18	250

ES 2 784 655 T3

188	5-(2-(difluorometoksi)-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	61	7,8	60
189	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	3,9	0,49	19
190	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	74	7,9	94
191	5-(2-etoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-etoksi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	160	10	400
192	5-[2-dimetilamino]-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	630	71	490
193	3-[1-isopropil-3-metil-7-(2-(trifluorometil)-3-piridil)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-5-il]-1- <i>H</i> -piridin-2-ona	320	54	880
194	1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	95	23	21
195	1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1- <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	420	110	160
196	1-isopropil-3-metil-5-(2-propoksi-3-piridil)- <i>N</i> -(1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	18	1,7	27
197	5-(2-etoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	190	13	190
198	5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -(4-metoxibenzil)-3-metil-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	1100	240	1000
199	5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina;	7,4	0,75	26
200	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-5-(4-metiloxazol-5-il)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	98	18	110
201	5-[2-(dimetilamino)-3-piridil]-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	2100	230	2100
202	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-5-(4-metiloxazol-2-il)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i> ]piridin-7-amina	92	14	170

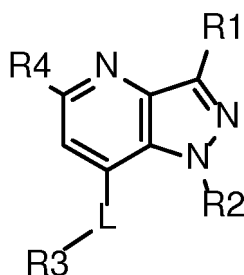


203	1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il-2-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina	410	180	420
-----	--	-----	-----	-----

La tabla 1 enumera el valor de  $CI_{50}$  para la inhibición de PDE1 por los compuestos de la invención. El valor de  $CI_{50}$  se refiere a la concentración (nM) del compuesto requerida para alcanzar el 50 % de inhibición de la enzima PDE1 a la concentración de sustrato especificada. Los ensayos de PDE1 se describen en la sección experimental.

## 5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Preparación de los compuestos de la invención: procedimientos generales



(I)

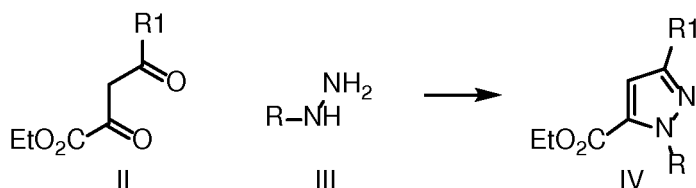
10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones que son familiares para los expertos en la materia. Los materiales de partida utilizados en esta invención están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos habituales conocidos en la técnica, como los procedimientos descritos en libros de referencia estándar como "Compendium of Organic Synthetic Methods, vol. I-XIII" (publicado con Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a

15 continuación.

Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No deben limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

#### Procedimiento 1:

##### Esquema 1



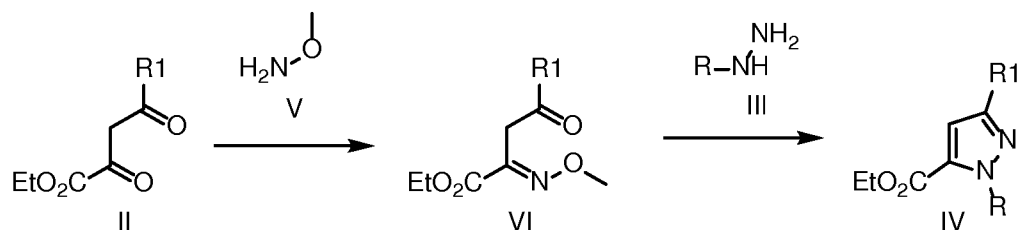
20

donde R1 es como se describe para la fórmula I y R es hidrógeno o R es R2 como se describe para la fórmula I.

Los compuestos de fórmula general IV (esquema 1) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general II y III.

#### Procedimiento 2:

##### 25 Esquema 2

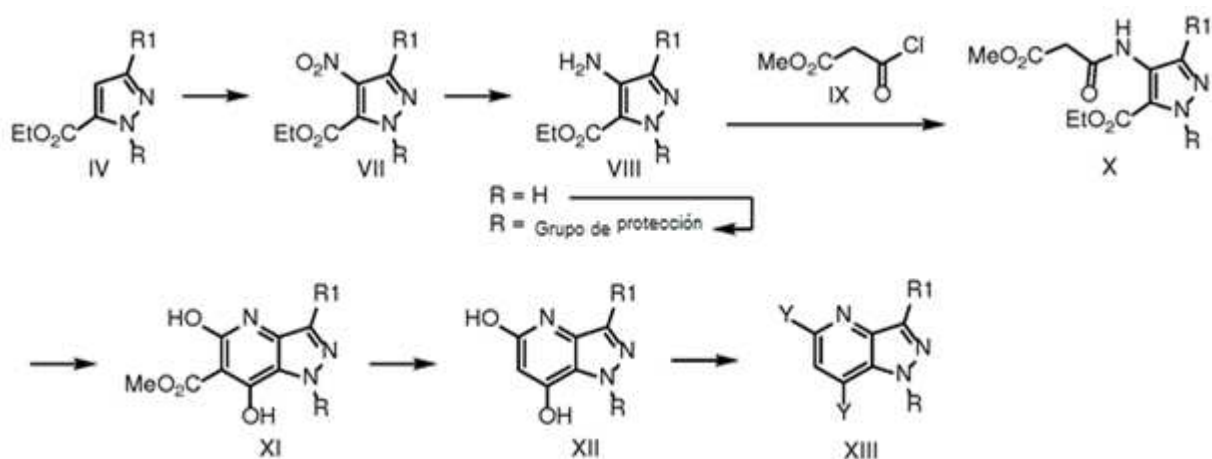


donde R1 es como se describe para la fórmula I y R es R2 como se describe para la fórmula I o un grupo de protección como para-metoxibencilo.

5 Los compuestos de fórmula general IV (esquema 2) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general II, III y V como se describe en la bibliografía (p. ej., sol. int. WO2013142307)

Procedimiento 3:

Esquema 3

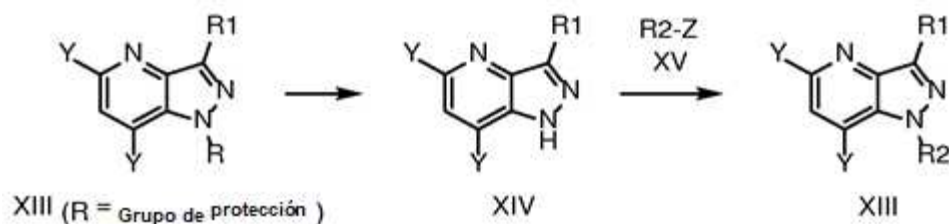


10 donde R1 es como se describe para la fórmula I, R es R2 como se describe para la fórmula I o R es un grupo de protección como para-metoxibencilo e Y es un halógeno como cloro o bromo.

15 Los compuestos de fórmula general VIII (esquema 3) pueden prepararse por nitración de compuestos de fórmula general IV seguido de reducción. Los compuestos de fórmula general XI pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula general VIII con 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo seguido de cierre del anillo en presencia de una base como etóxido de sodio o metóxido de sodio. La hidrólisis y descarboxilación de compuestos de fórmula general XI seguido de tratamiento con tricloruro de fosforilo o tribromuro de fosforilo da compuestos de fórmula general XIII.

Procedimiento 4:

Esquema 4



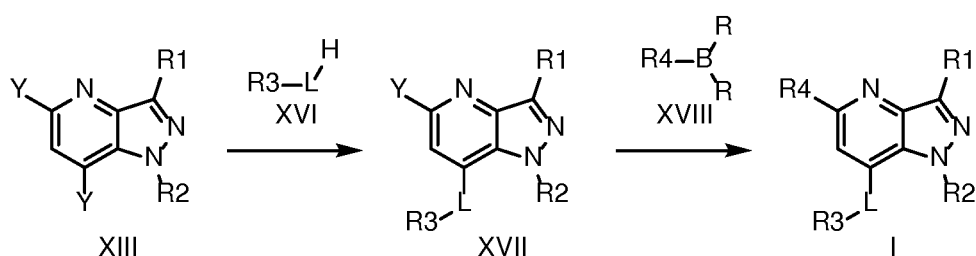
20 donde R1 y R2 son como se describen para la fórmula I, R es un grupo de protección como para-metoxibencilo, Y es un halógeno como cloro o bromo y Z es un grupo saliente como cloro, bromo, yodo o un grupo metanosulfonato o Z es un grupo hidroxilo.

Los compuestos de fórmula general XIV (esquema 4) pueden prepararse por desprotección de compuestos de fórmula general XIII donde R es un grupo de protección. Si el grupo de protección es para-metoxibencilo, la desprotección puede realizarse mediante el tratamiento con un ácido tal como el ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmula general XIII pueden prepararse por reacción de

- 5 Los compuestos de fórmula general XIV (esquema 4) pueden prepararse mediante la desprotección de los compuestos de fórmula general XIII donde R es un grupo de protección. Si el grupo de protección es para-metoxibencilo, la desprotección puede realizarse mediante tratamiento con un ácido como el ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmula general XIII pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula general XIV con compuestos de fórmula general XV en presencia de una base como carbonato de cesio o usando condiciones de reacción de Mitsunobu cuando Z es un grupo hidroxilo.
- 10

Procedimiento 5:

Esquema 5



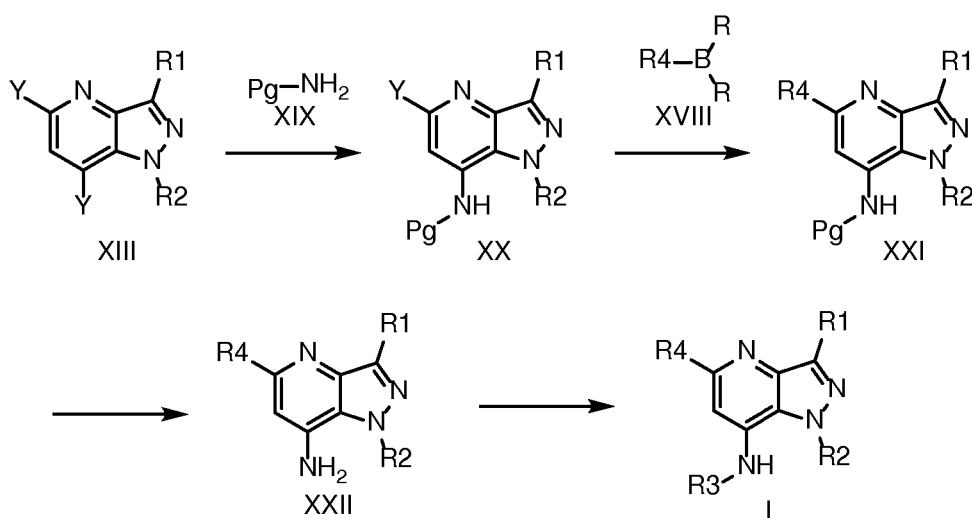
15 donde R1, R2, R3 y R4 son como se describen para la fórmula I, L es NH, O o S y R son grupos hidroxilo o R junto con el átomo de boro forman un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XVII (esquema 5) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XIII con compuestos de fórmula general XVI en presencia de una base tal como, pero no se limita a, fluoruro de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general XVII y XVIII en presencia de un catalizador de paladio como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y una base como carbonato de potasio u otras condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

20

Procedimiento 6:

Esquema 6



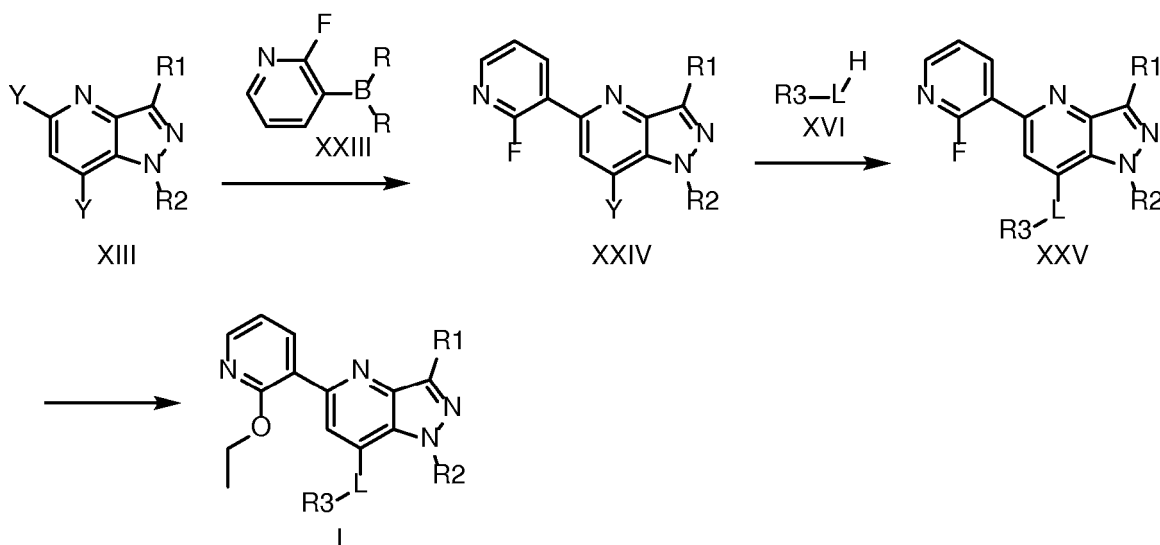
25 donde R1, R2, R3 y R4 son como se describen para la fórmula I, R son grupos hidroxilo o R junto con el átomo de boro forman un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y Pg es un grupo de protección como para-metoxibencilo. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XX (esquema 6) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XIII con compuestos de fórmula general XIX en presencia de una base tal como, pero no se limita a, fluoruro

de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina. Los compuestos de fórmula general XXI pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general XX y XVIII en presencia de un catalizador de paladio como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y una base como carbonato de potasio u otras condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de fórmula general XXII pueden prepararse mediante la desprotección de los compuestos de fórmula general XXI. Si el grupo de protección es para-metoxibencilo, la desprotección puede realizarse mediante el tratamiento con un ácido tal como el ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por aminación reductora de compuestos de fórmula general XXII con el aldehído o cetona apropiados.

Procedimiento 7:

Esquema 7:

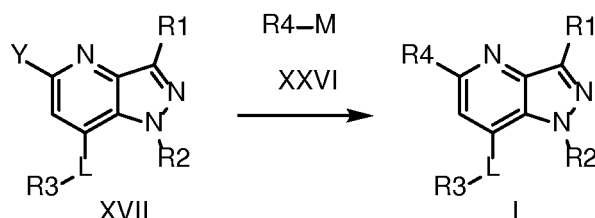


donde R1, R2, y R3 son como se describen para la fórmula I, L es NH, O o S, R son grupos hidroxilo o R junto con el átomo de boro forman un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XXIV (esquema 7) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general XIII y XXIII en presencia de un catalizador de paladio como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y una base como carbonato de potasio u otras condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de fórmula general XXV pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XXIV con compuestos de fórmula general XVI en presencia de una base como, pero no se limita a, fluoruro de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XXV con etóxido de sodio.

Procedimiento 8:

Esquema 8



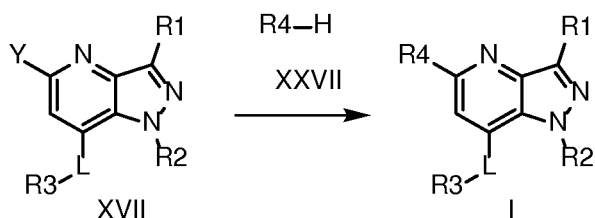
donde R1, R2, R3, R4 y L son como se describen para la fórmula I y M es ZnCl o SnR<sub>3</sub>, donde R son grupos alquilo como butilo o metilo. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general I (esquema 8) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general XVII y XXVI en presencia de un catalizador de paladio como cobre como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> u otras condiciones de reacción de acoplamiento de Stille o Negishi conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

Condiciones de reacción de acoplamiento de Stille o Negishi conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

Procedimiento 9:

Esquema 9:

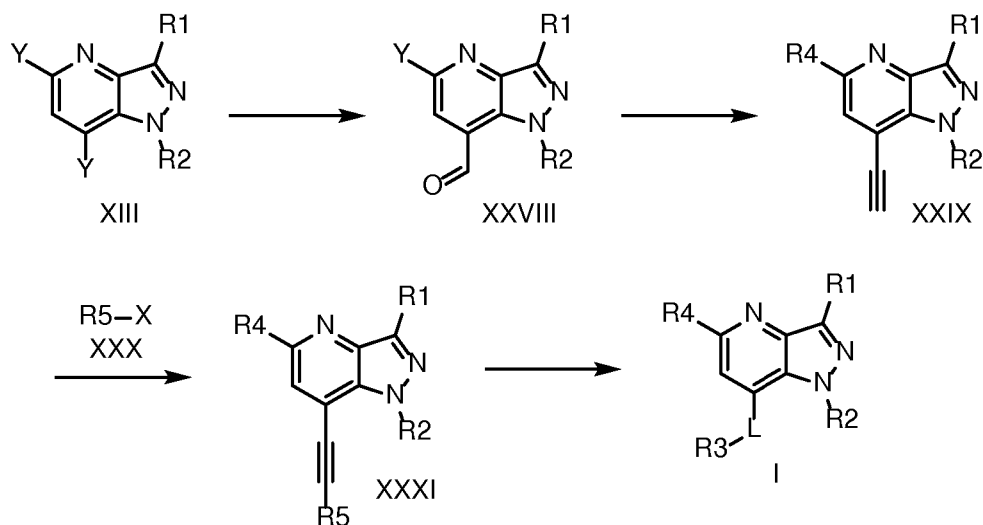


donde R1, R2, R3 y L son como se describen para la fórmula I y M es ZnCl o Sn(R)<sub>3</sub>, donde R son grupos alquilo como butilo o metilo. Y es un halógeno como el cloro o el bromo. R4 es como se describe para la fórmula I con el punto de unión de R4 es un nitrógeno.

Los compuestos de fórmula general I (esquema 9) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general XVII y XXVII en presencia de un catalizador de cobre como CuI junto con un ligando o catalizador de paladio como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> junto con Xantphos y una base como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> utilizando condiciones de reacción conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

Procedimiento 10:

Esquema 10:



donde R1, R2 y R4 son como se describen para la fórmula I, L es CH<sub>2</sub> y

R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y

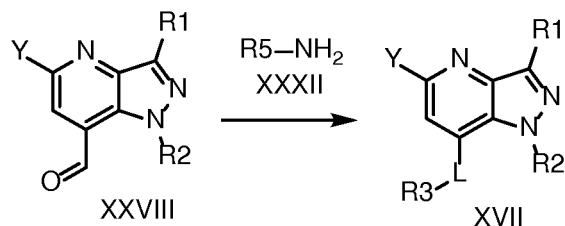
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. R5 es fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o R5 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Y es un halógeno como el cloro o el bromo. X es un halógeno como el yodo o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XXVIII (esquema 10) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XIII con un reactivo como i-PrMgCl-LiCl seguido de tratamiento con *N,N*-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula general XXIX pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XXVIII

con un reactivo como 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona y una base como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los compuestos de fórmula general XXXI pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general XXIX y XXX en presencia de un catalizador de paladio como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), una base como trietilamina y un catalizador de cobre como CuI utilizando condiciones de reacción conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XXXI con paladio sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno.

Procedimiento 11:

Esquema 11:



donde R1, R2, y R4 son como se describen para la fórmula I,

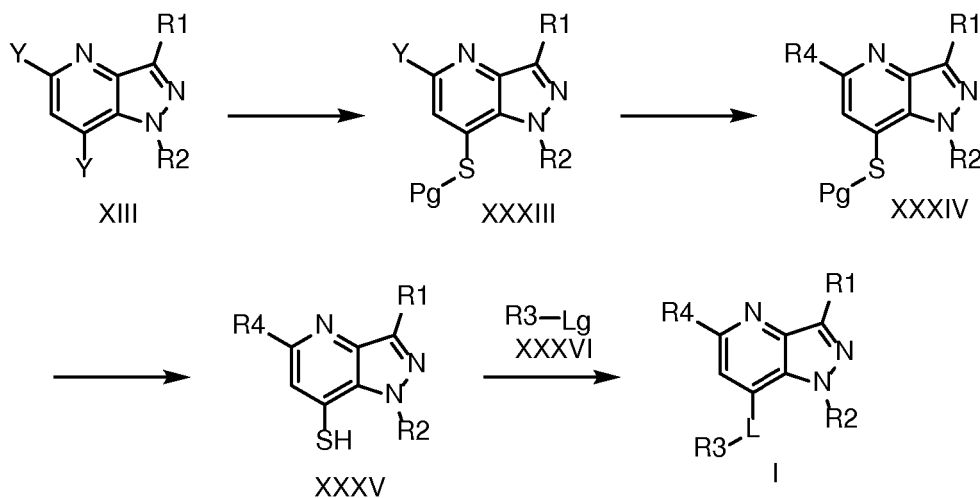
L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está

sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R5 es fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o R5 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XVII (esquema 11) pueden prepararse por aminación reductora de compuestos de fórmula general XXVIII con compuestos de fórmula general XXXII.

Procedimiento 12:

Esquema 12:



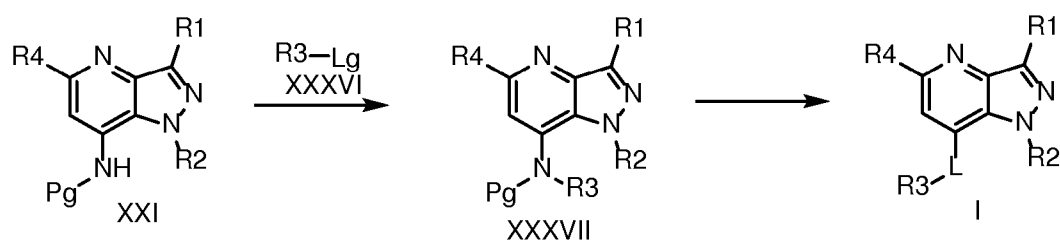
donde R1, R2, R3 y R4 son como se describen para la fórmula I, L es azufre. Y es un halógeno como el cloro o el bromo. Pg es un grupo de protección como 6-metilheptilpropano-3-ato. Lg es un grupo saliente como cloro, bromo, yodo, 4-metilbencenosulfonato o metanosulfonato.

Los compuestos de fórmula general XXXIII (esquema 12) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XIII con un reactivo como 3-mercaptopropanoato de 6-metilheptilo en presencia de una base como diisopropilo etilamina. Los compuestos de fórmula general XVII pueden prepararse por los mismos procedimientos como se describe en los procedimientos 5, 8 y 9. Los compuestos de fórmula general XXII pueden prepararse mediante la desprotección de los compuestos de

los compuestos de fórmula general XXXIV utilizando una base como tert-butóxido de potasio seguido de alquilación con compuestos de fórmula general XXXVI.

#### Procedimiento 13:

Esquema 13:



donde R1, R2, R3 y R4 son como se describen para la fórmula I, L es NH. Pg es un grupo de protección como p-metoxibencilo y Lg es un grupo saliente como cloro, bromo, yodo, 4-metilbencenosulfonato o metanosulfonato.

Los compuestos de fórmula general XXXVII (esquema 13) pueden prepararse por desprotonación de compuestos de fórmula general XXI con una base como hidruro de sodio seguido de alquilación con compuestos de fórmula general XXXVI. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse mediante la eliminación del grupo protector (Pg) utilizando condiciones de reacción conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético cuando Pg es p-metoxibencilo.

#### Procedimientos LC-MS

**Procedimiento A:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C<sub>18</sub>, 5 µm; 2,0 x 50 mm; temperatura de columna: 50 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

**Procedimiento B:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge Shield RP18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; temperatura de columna: 40 °C; sistema disolvente: A = agua/amoníaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

**Procedimiento C:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C<sub>18</sub>, 5 µm; 2,0 x 50 mm; temperatura de columna: 50 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético

(99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

**Procedimiento D:** se utilizó una UPLC-MS de Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1,7 µm; 2,1 x 50 mm; temperatura de columna: 60 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 ml/min.

**Procedimiento E:** se utilizó una UPLC-MS de Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1,7 µm; 2,1 x 50 mm; temperatura de columna: 60 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 ml/min.

**Procedimiento F:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge Shield RP18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; temperatura de columna: 40 °C; sistema disolvente: A = agua/amoníaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 85:15 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

**Procedimiento G:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C<sub>18</sub> 5 µm; 2,1 x 50 mm; temperatura de columna: 50 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B =

acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

5 Procedimiento H: se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge Shield RP18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; temperatura de columna: 40 °C; sistema disolvente: A = agua/amoníaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 70:30 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

10 Procedimiento I: se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C<sub>18</sub>, 5 µm; 2,0 x 50 mm; temperatura de columna: 50 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 75:25 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

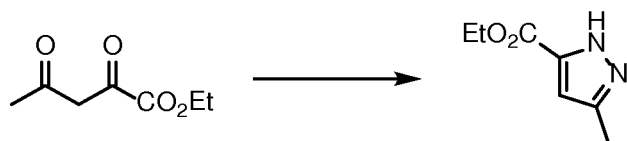
Procedimiento J: se utilizó una autopurificación de Waters. Columna: XSelect CSH C<sub>18</sub> 3,5 micrómetros, 4,6 x 50 mm; temperatura de columna: 25 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9:0,1); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 97:3 a 10:90 en 2,5 minutos y con un caudal de 2,5 ml/min.

15 Procedimiento K: se utilizó una autopurificación de Waters. Columna: XSelect CSH C<sub>18</sub> 3,5 micrómetros, 4,6 x 50 mm; temperatura de columna: 25 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1)

y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9:0,1); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 97:3 a 10:90 en 2,5 minutos, a continuación con A:B = 10:90 durante 1 minuto. El caudal fue de 2,5 ml/min.

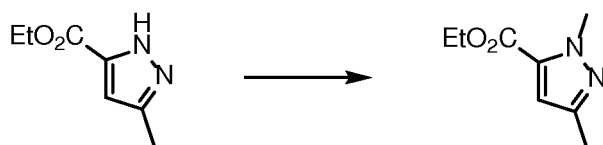
#### PRODUCTOS INTERMEDIOS:

20 Preparación de 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



Una solución de 2,4-dioxopentanoato de etilo (20 g, 126 mmol, 18 ml) e hidrato de hidrazina (6,96 g, 139 mmol, 6,76 ml) en etanol (400 ml) se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (19 g, 123 mmol, 97 % de rendimiento).

25 Preparación de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



30 A una solución de 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (19,5 g, 126 mmol) en DMF (200 ml) se añadió Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (23,8 g, 189 mmol, 17,9 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se diluyó con hielo, a continuación se añadió amoníaco acuoso (25 %) para ajustar el pH a 8. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 para dar 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (15 g, 89 mmol, 71 % de rendimiento).

Preparación de 2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo

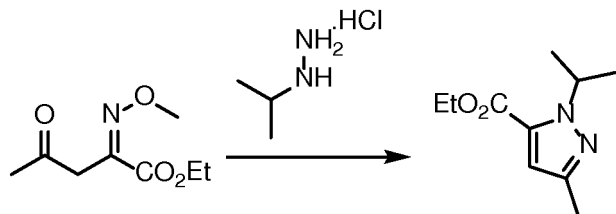


35 Una mezcla de 2,4-dioxopentanoato de etilo (27 g, 171 mmol, 24 ml) y metoxilamina (15 g, 179 mmol, 13,6 ml) en etanol (150 ml) se agitó a 25 °C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno.



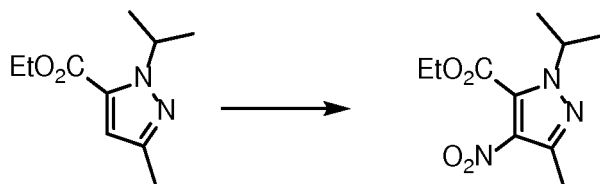
La mezcla se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para dar 2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo (19,9 g, 103 mmol, 60 % de rendimiento). RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  4,34 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,35 (d,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

5 Preparación de 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



10 A una solución de 2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo (14,6 g, 78,0 mmol) en etanol (200 ml) se añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (17,25 g, 156 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró. Se añadió solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  al residuo para ajustar el pH a 7. A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para dar 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (12,3 g, 62,7 mmol, 80 % de rendimiento). RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  6,59 (s, 1 H), 5,41-5,44 (m, 1 H), 4,35-4,29 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,48 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,39-1,35 (m, 3H).

15 Preparación de 1-isopropil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



20 A una solución de 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (8 g, 40,8 mmol) y (2,2,2-trifluoroacetil) 2,2,2-trifluoroacetato (59,9 g, 285,4 mmol, 39,7 ml) en TFA (80 ml) se añadió nitrato de amonio (6,5 g, 81,5 mmol, 3,8 ml) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 horas. La solución se enfrió a 0 °C y a continuación se neutralizó con solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y el producto se extrajo con acetato de etilo:diclorometano = 40:1 (205 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secó sobre

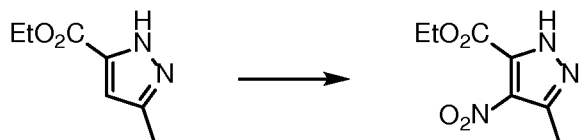
$\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar 1-isopropil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (9,8 g).

El 1-etil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir de etilhidrazina.

25 El 1-ciclopropil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir de la ciclopropilhidrazina.

El ( $\pm$ )-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir del clorhidrato de ( $\pm$ )-sec-butilhidrazina.

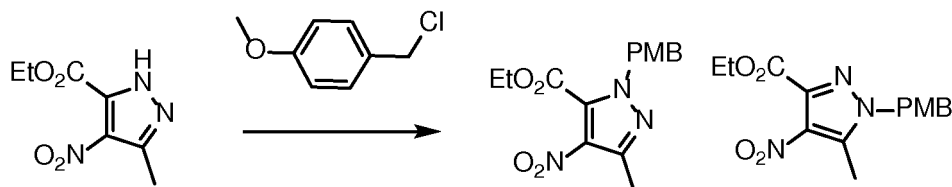
Preparación de 3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



30 Se añadió 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (12 g, 78 mmol) en porciones a ácido nítrico fumante (140 g, 2,2 mol, 100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en hielo (200 g) y se ajustó a pH 7 por solución acuosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar 3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (13 g, 65 mmol, 84 % de rendimiento). RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  11,41 (brs, 1 H), 4,47-4,42 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

35

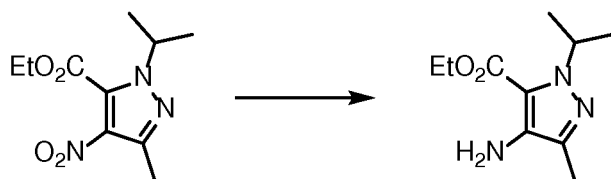
Preparación de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo y 1-(4-metoxibencil)-5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



5 A una solución de 3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (4,40 g, 22,1 mmol) en DMF seco (50 ml) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (4,15 g, 26,5 mmol, 3,6 ml) y  $K_2CO_3$  (6,11 g, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  (20 ml x 2), salmuera

10 (20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 % a 50 % en éter de petróleo) para dar 1-(4-metoxibencil)-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,80 g, 8,77 mmol, 40% de rendimiento) y 1-(4-metoxibencil)-5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (3,50 g, 11 mmol, 50% de rendimiento).

Preparación de 4-amino-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



15 A una solución de 1-isopropil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (10,23 g, 42,41 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se añadió Pd-C (10 %, 2,0 g, húmedo) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (30 psi) a 40 °C durante 18 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (150 ml x 3), los filtrados combinados se concentraron para dar 4-amino-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (8,96 g).

20 El 4-amino-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir del 1-(4-metoxibencil)-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

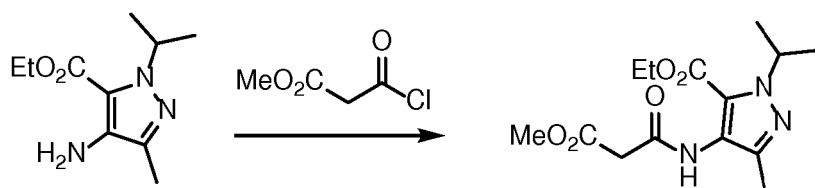
El 4-amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir del 1-etil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

El 4-amino-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir del 1-ciclopropil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

25 El 4-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir del 1,3-dimetil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

El (±)-4-amino-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir del (±)-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

Preparación de 1-isopropil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



30 A una solución de 4-amino-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (7,96 g, 37,7 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (5,14 g, 37,7 mmol, 4,02 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 45 minutos. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se repartió

entre diclorometano (200 ml) y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar 1-isopropil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (11,7 g, 37 mmol), > 95 % de rendimiento).

5 El 4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir del 4-amino-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

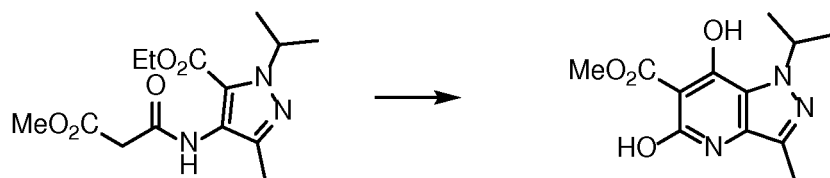
El 1-etil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir de 4-amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

10 El 1-ciclopropil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir de 4-amino-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

El 4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir de 4-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

El ( $\pm$ )-1-(sec-butil)-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir de ( $\pm$ )-4-amino-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

15 Preparación de 5,7-dihidroxi-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo



A una solución de 1-isopropil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (12,5 g, 40 mmol) en tanol (200ml) se añadió  $\text{NaOEt}$  (5,45 g, 80 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró. El producto bruto (10,62 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 El 5,7-dihidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo se preparó de manera similar a partir del 4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato.

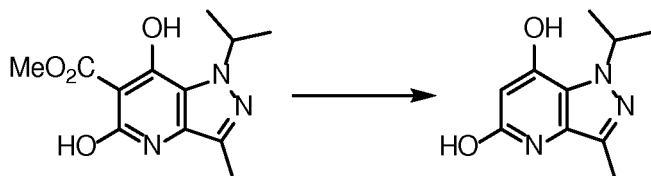
El 1-etil-5,7-dihidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo se preparó de forma similar a partir del 1-etil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

25 El 1-ciclopropil-5,7-dihidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo se preparó de forma similar a partir del 1-ciclopropil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

El 5,7-dihidroxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo se preparó de manera similar a partir del 4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

El ( $\pm$ )-1-(sec-butil)-5,7-dihidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo se preparó de forma similar a partir del ( $\pm$ )-1-(sec-butil)-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

30 Preparación de 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol



Una mezcla de 5,7-dihidroxi-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (10,62 g, 40,04 mmol) en  $\text{NaOH}$  acuoso (2 N, 150 ml) se agitó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió solución acuosa saturada de  $\text{KHSO}_4$  para ajustar el pH a 2~3. La mezcla resultante se filtró y el residuo se lavó con agua (50 ml x 3), a continuación se secó para dar 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol (7 g, 32,43 mmol, 81 % de rendimiento).  $\text{RMN}^{1\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11,02 (brs, 1*H*), 5,50 (s,

35

1*H*), 5,11-5,08 (m, 1*H*), 2,24 (s, 3*H*), 1,37 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6*H*).

El 1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol se preparó de manera similar a partir del 5,7-dihidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo.

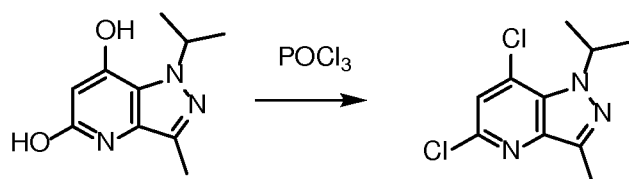
El 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol se preparó de manera similar a partir del 1-etil-5,7-dihidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo.

5 El 1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol se preparó de manera similar a partir del 1-ciclopropil-5,7-dihidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo.

El 1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol se preparó de manera similar a partir del 1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol.

10 El (±)-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol se preparó de manera similar a partir del (±)-1-(sec-butil)-5,7-dihidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo.

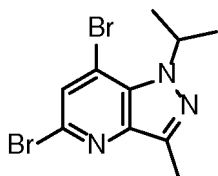
Preparación de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



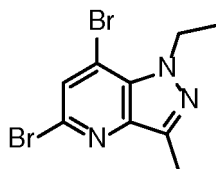
15 Una mezcla de 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol (3,50 g, 16,9 mmol) en tricloruro de fosforilo (30 ml) se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se agitó a 85 °C durante otra 1 hora. La mezcla se concentró y a continuación se añadió agua (50 ml) lentamente, seguido de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH a 7. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 para dar 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (3,50 g, 14,3 mmol, 85 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,28 (s, 1*H*), 5,48-5,41 (m, 1*H*), 2,62 (s, 3*H*), 1,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 6*H*).

20

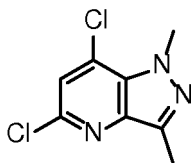
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:



25 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo. RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,60 (s, 1*H*), 5,61-5,55 (m, 1*H*), 2,63 (s, 3*H*), 1,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*).



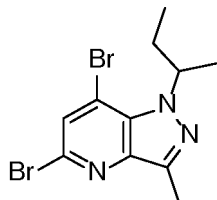
5,7-dibromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo.



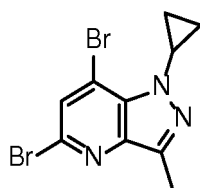
30

5,7-dicloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7 y tribromuro de fosforilo. RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,29 (s,

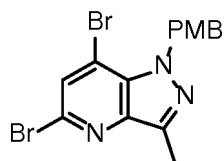
1*H*), 4,29 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).



5 (±)-5,7-dibromo-1-(sec-butyl)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de (±)-1-(sec-butyl)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo.

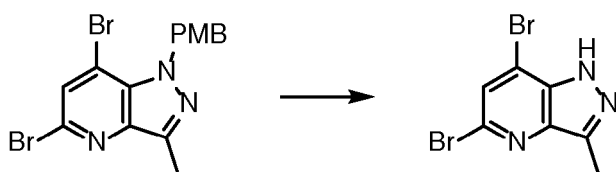


10 5,7-dibromo-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo. RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,63 (s, 1*H*), 3,99-3,88 (m, 1*H*), 2,57 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H).



5,7-dibromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo.

Preparación de 5,7-dibromo-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina

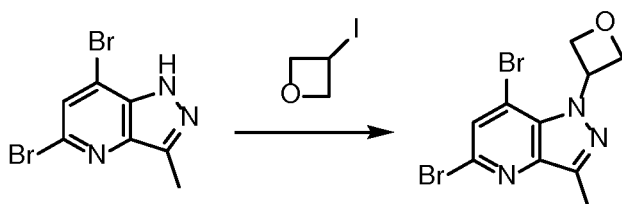


15

Una solución de 5,7-dibromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (650 mg, 1,58 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla se ajustó a pH 7 por solución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 5,7-dibromo-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (450 mg, 1,55 mmol, 98 % de rendimiento).

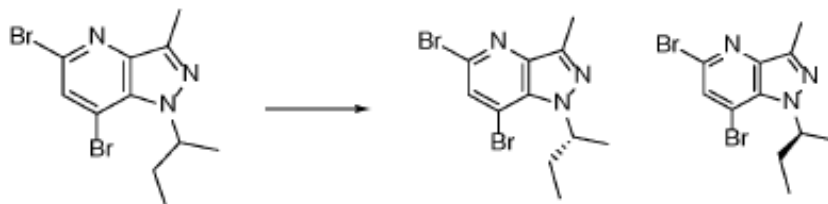
20

Preparación de 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



5 A una solución de 5,7-dibromo-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (340 mg, 1,17 mmol) en DMF seco (10 ml) se añadió 3-yodooxetano (323 mg, 1,76 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (762 mg, 2,34 mmol). La mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (20 ml x 2), salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 % a 50 % en éter de petróleo) para dar 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (200 mg, 49 % de rendimiento).

Preparación de (+)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y (-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



10 (±)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,2 g, 6,34 mmol) se purificó por SFC dos veces para dar (+)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (800 mg) (Rt = 6,25 min) y (-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (900 mg) (Rt = 6,28 min).

15 (+)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 7,60 (s, 1 H), 5,41-5,32 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,87-1,83 (m,

1H), 1,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). SFC-MS: tR = 6,25 min, % de ee = 100 %; [α]<sub>20°</sub> = 2,60 (c = 1,0, diclorometano).

20 (-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*c*, 400 MHz): δ 7,60 (s, 1 H), 5,41-5,32 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1 H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). SFC-MS: tR = 6,5 min, % de ee = 97,87%; [α]<sub>20°</sub> = -2,90 (c = 1,0, diclorometano).

Condición SFC 1:

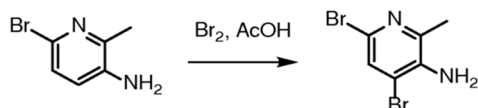
Instrumento: Thar SFC 1; columna: (s,s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 μm); fase móvil:

25 A: CO<sub>2</sub> supercrítico, B: alcohol isopropílico (NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O al 0,1 %), A: B = 85:15 a 60 ml/min; temperatura de columna: 38 °C; presión de la boquilla: 100 bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; temperatura del evaporador: 20 °C; temperatura de corte: 25 °C; longitud de onda: 220 nm

Condición SFC 2:

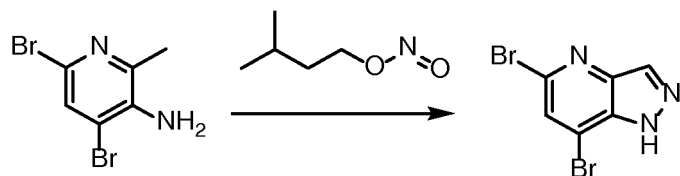
30 Instrumento: Thar SFC-13; columna: (s,s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 μm); fase móvil: A: CO<sub>2</sub> supercrítico, B: alcohol isopropílico (NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O al 0,1 %), A: B = 85:15 a 60 ml/min; temperatura de columna: 38 °C; presión de la boquilla: 100 bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; temperatura del evaporador: 20 °C; temperatura de corte: 25 °C; longitud de onda: 220 nm

Preparación de 4,6-dibromo-2-metilpiridin-3-amina



35 Una solución de 6-bromo-2-metilpiridin-3-amina (24 g, 128 mmol) y AcOH (14,7 ml 257 mmol) en MeOH (200 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió Br<sub>2</sub> (36,9 g, 230,9 mmol, 11,9 ml) y se agitó a 0 °C durante 5 horas. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 4,6-dibromo-2-metilpiridin-3-amina (30 g, 87 % de rendimiento).

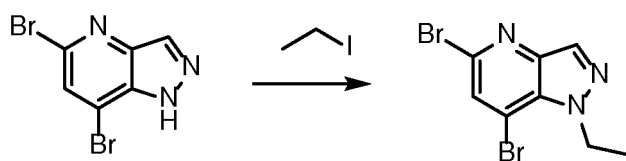
Preparación de 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



5

A una mezcla de 4,6-dibromo-2-metilpiridin-3-amina (15,0 g, 56,4 mmol) y AcOK (13,8 g, 141 mmol) en AcOH (30 ml) y tolueno (200 ml) se añadió nitrito de isopentilo (13,2 g, 112,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, a continuación a 60 °C durante 19 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (5,4 g, 30 % de rendimiento).

Preparación de 5,7-dibromo-1-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina

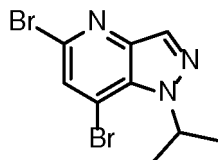


10

A una mezcla de 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridina (1 g, 3,6 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,4 g, 7,2 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se añadió yodoetano (0,8 g, 5,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1-5:1) para dar 5,7-dibromo-1-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,56 g , 51 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,37 (s, 1*H*), 7,98 (s, 1*H*), 4,72 (c, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*).

15

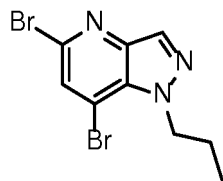
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:



5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y 2-yodopropano. RMN <sup>1</sup>H (DMSO *d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,36 (brs, 1*H*), 7,94 (s, 1*H*)

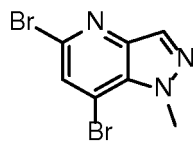
20

5,62-5,55 (m, 1*H*), 1,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 6*H*).



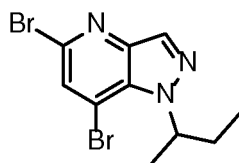
5,7-dibromo-1-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y 1-yodopropano. RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,14 (s, 1*H*), 7,64 (s, 1*H*), 4,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 1,98-1,89 (m, 2*H*), 0,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 3*H*).

25



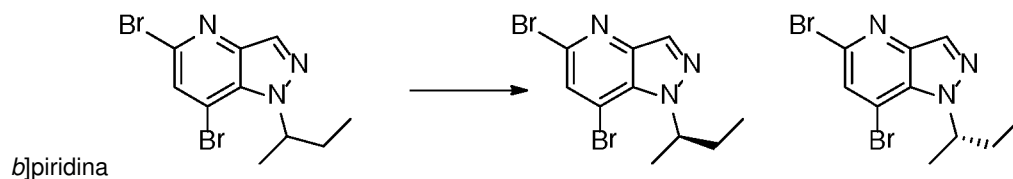
5,7-dibromo-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y yodometano. RMN

$^1\text{H}$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,38 (s, 3H).



(±)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 5,7-dibromo-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina y (±)-2-yodobutano.

5 Preparación de (+)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina y (-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-1H-pirazolo[4,3-

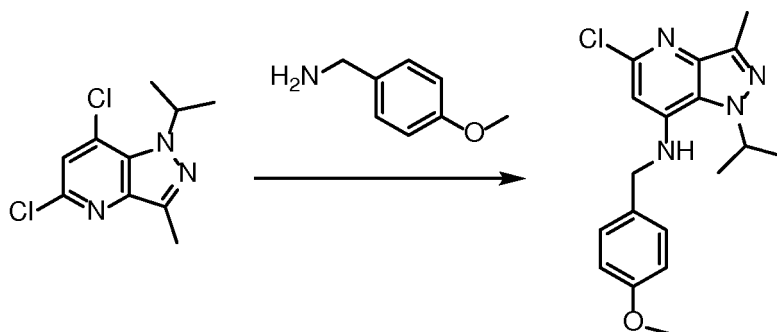


(±)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-pirazolo[4,3-*b*]piridina (5,2 g, 15,6 mmol) se separó por SFC con columna: AD (250 mm \* 50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); fase móvil:  $[\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  al 0,1 % en alcohol isopropílico]; % de B: 20 % -20 %, mín.

(+)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,5 g) (Rt = 3,137 min) ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1,40$ ) (c = 1,0, etanol).

10 (-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,5 g) (Rt = 2,808 min) ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1,60$ ) (c = 1,0, etanol).

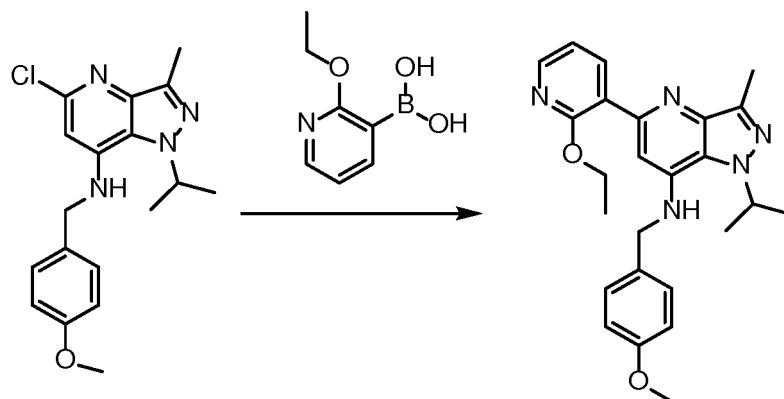
Preparación de 5-cloro-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



15 A una solución de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (100 mg, 410  $\mu\text{mol}$ ) y (4-metoxifenil)metanamina (67 mg, 492  $\mu\text{mol}$ , 64  $\mu\text{l}$ ) en NMP (5 ml) se añadió CsF (124 mg, 819  $\mu\text{mol}$ , 30  $\mu\text{l}$ ). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se filtró y se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 para dar 5-cloro-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (80 mg, 215  $\mu\text{mol}$ , 53 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,39 (s, 1 H), 4,79 (brs, 1 H), 4,70-4,63 (m, 1 H), 4,39 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

20 Preparación de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

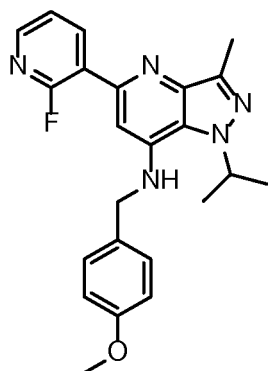




5 A una solución de 5-cloro-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (60 mg, 174  $\mu$ mol) en dioxano (2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se añadió Pd (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 35  $\mu$ mol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141,72 mg, 435  $\mu$ mol) y ácido (2-etoxipiridin-3-il)borónico (52 mg, 313  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 0:1 para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg, 67 % de rendimiento).  
10 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz)  $\delta$  8,27-8,25 (m, 1 H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,81 -4,76 (m, 1 H), 4,65 (brs, 1 H), 4,47-4,41 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

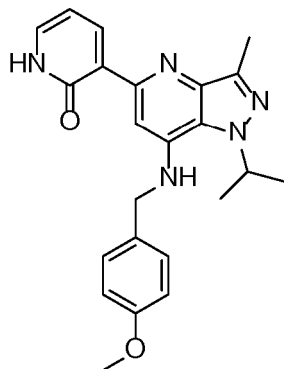
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



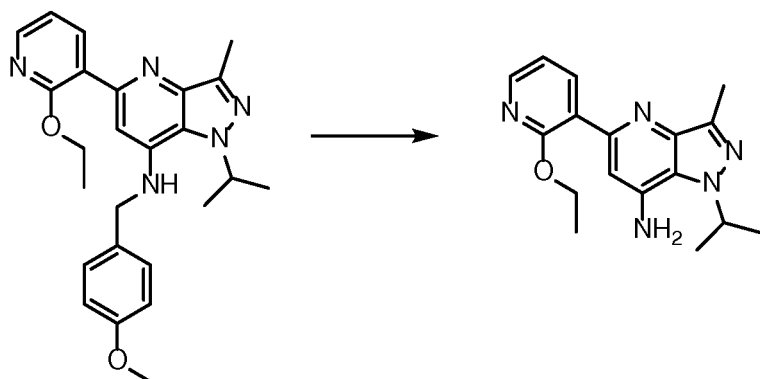
15 Preparado a partir de 5-bromo-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico.

3-(1-isopropil-7-((4-metoxibencil)amino)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



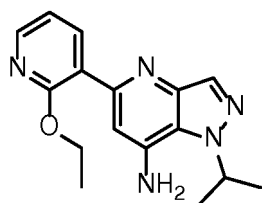
20 Preparado a partir de 5-cloro-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

Preparación de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



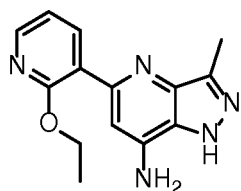
5 Una solución de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina; (1,25 g, 2,90 mmol) en TFA (15 ml) se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 2:1 para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (900 mg, 96 % de rendimiento).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

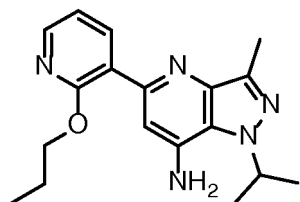


10

5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

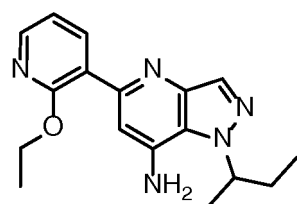


5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

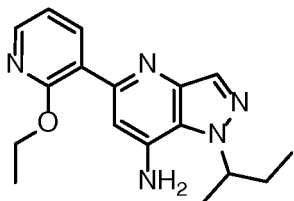


15

1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

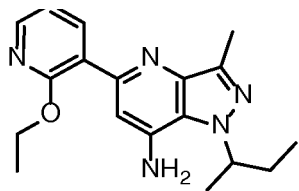


1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1, preparado a partir de (+)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina

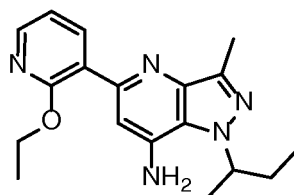


5

1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2, preparado a partir de (-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



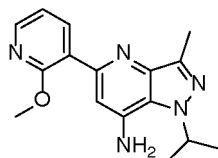
1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1, preparado a partir de (+)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



10

1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2, preparado a partir de (-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina

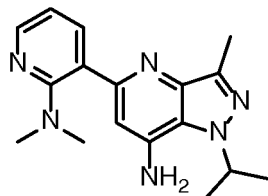
1-isopropil-5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de 1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

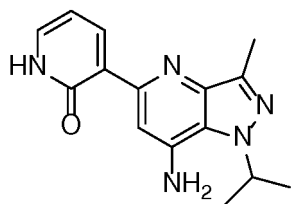
15

5-(2-(dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



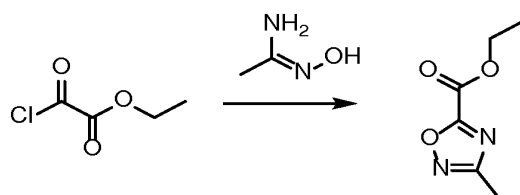
Preparado a partir de 5-(2-(dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

3-(7-amino-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



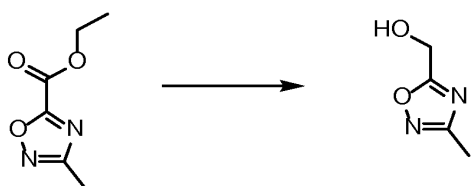
Preparado a partir de 3-(1-isopropil-7-((4-metoxibencil)amino)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)piridin-2(1H)-ona

Preparación de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo



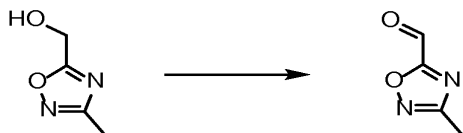
- 5 A una solución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1 g, 13,5 mmol) y piridina (4,27 g, 54 mmol, 4,36 ml) en diclorometano (40 ml) se añadió a 15-20 °C N'-hidroxiacetimidamida (2,40 g, 17,5 mmol, 1,96 ml). La solución se agitó a 50 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (2,80 g, 44 % de rendimiento).
- 10

Preparación de (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol



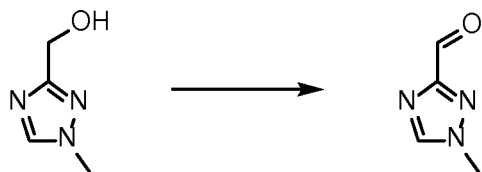
- 15 A una solución de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (2,10 g, 13,5 mmol) en THF (10 ml) y etanol (10 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,02 g, 26,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se filtró; el filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol (800 mg, 52 % de rendimiento).

Preparación de (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehído)



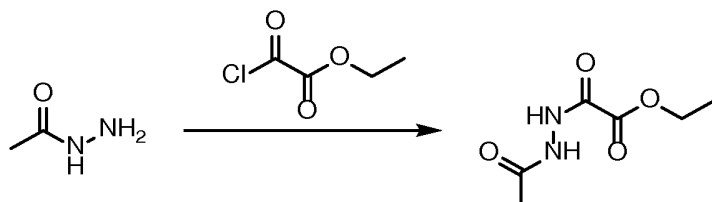
- 20 Una solución de cloruro de oxalilo (267 mg, 2,10 mmol, 184 µl) en diclorometano seco (5 ml) se enfrió a -78 °C y a continuación se añadió DMSO (219 mg, 2,80 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió una solución de (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol (80 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A continuación se añadió trietilamina (0,58 ml, 4,2 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en HCl acuoso 1 N (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehído (80 mg). RMN <sup>1</sup>H (cloroforno-d, 400 MHz) δ 9,97 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).
- 25

Preparación de 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído



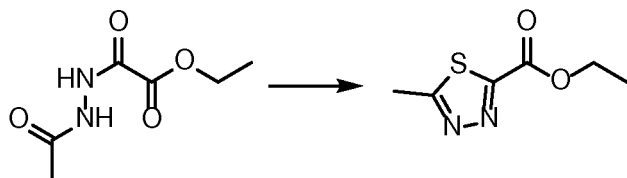
5 A una mezcla de (1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol (400 mg, 3,54 mmol) y diacetato de yodobenceno (1,25 g, 3,89 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil) (56 mg, 354  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a 15-20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2) para dar 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (300 mg, 2,70 mmol, 76 % de rendimiento). RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  10,01 (s, 1*H*), 8,19(s, 1*H*), 4,06 (s, 3H).

Preparación de 2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoacetato de etilo



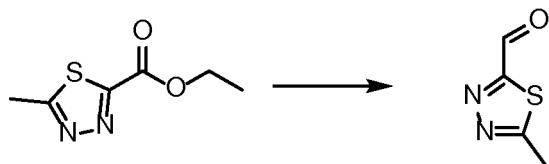
10 A una solución de acetohidrazida (5 g, 67 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (16,7 g, 67 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 minutos. A continuación se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (9,22 g, 67,5 mmol, 7,56 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para dar 2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoacetato de etilo (9,30 g, 79 % de rendimiento).

Preparación de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo



20 A una solución de 2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoacetato de etilo (3 g, 17 mmol) en THF (100 ml) se añadió reactivo de Lawesson (7,66 g, 19 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se añadió aproximadamente 40 g de carbón decolorante. La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo:acetato de etilo = 3:7) para dar 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (921 mg, 28 % de rendimiento).

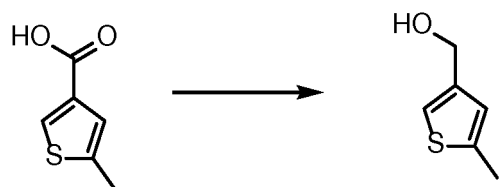
Preparación de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbaldehído



25 A una solución de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (400 mg, 2,32 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió gota a gota DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) (1 M en tolueno,

6,97 ml). La mezcla se agitó a -40 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y se filtró. La solución se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó con TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbaldehído (123 mg, 41 % de rendimiento). RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  10,19 (s, 1*H*), 2,92 (s, 3H).

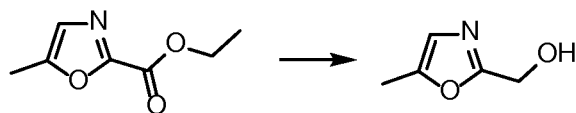
## Preparación de (5-metiltiofen-3-il)metanol



5

A una solución de ácido 5-metiltiofen-3-carboxílico (300 mg, 2,11 mmol) en THF (10 ml) se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (120 mg, 3,17 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió agua (0,3 ml) a 0 °C para inactivar la mezcla de reacción seguido de la adición de solución acuosa de NaOH al 15 % (0,3 ml). Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (20 ml x 2). Los filtrados combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar (5-metiltiofen-3-il)metanol (270 mg).

## Preparación de (5-metiloxazol-2-il)metanol

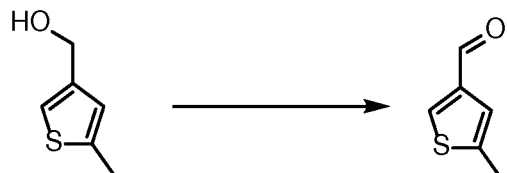


10

A la mezcla de reacción de 5-metiloxazol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 3,22 mmol) en etanol (10 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (609 mg, 16,10 mmol) con agitación a 20 °C. A continuación la solución resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua (50 ml), a continuación se concentró a presión reducida para eliminar el etanol. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar (5-metil-oxazol-2-il)metanol (364 mg).

15

## Preparación de 5-metiltiofen-3-carbaldehído



20

A una solución de (5-metiltiofen-3-il)metanol (270 mg, 2,11 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió reactivo Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona) (1,07 g, 2,53 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con diclorometano (30 ml), las capas orgánicas combinadas se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 para dar 5-metiltiofen-3-carbaldehído (180 mg, 1,43 mmol, 68 % de rendimiento).  $\text{RMN}^{1\text{H}}$  (cloroforno-d, 400 MHz)  $\delta$  9,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,51 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

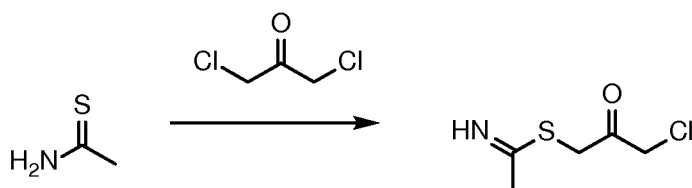
5-metiloxazol-2-carbaldehído a partir de (5-metiloxazol-2-il)metanol

25

3-metilisoxazol-5-carbaldehído a partir de (3-metilisoxazol-5-il)metanol

5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído a partir de (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol

1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbaldehído a partir de (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol Preparación de 1-((1-aminoetil)tio)-3-cloropropan-2-ona

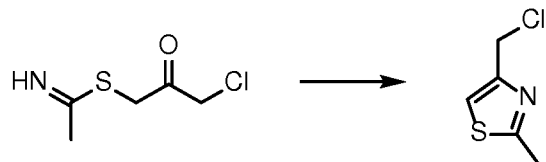


30

Se añadió gota a gota una solución de etanetioamida (1 g, 13,3 mmol) en acetona (7 ml) a una solución de 1,3-dicloropropan-2-ona (1,69 g, 13,3 mmol, 1,66 ml) en acetona (5 ml) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 12 horas. La

mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetona (10 ml x 3) para dar 1-((1-aminoetil)tio)-3-cloropropan-2-ona.

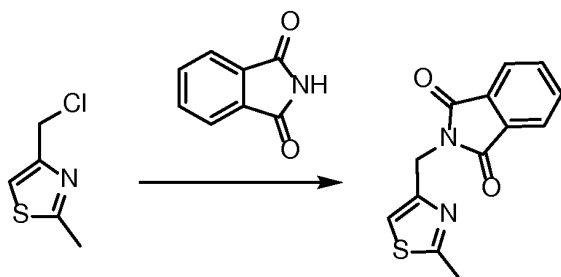
Preparación de 4-(clorometil)-2-metiltiazol



5

Una mezcla de 1-((1-aminoetil)tio)-3-cloropropan-2-ona (3 g, 17,9 mmol) en etanol (30 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 4-(clorometil)-2-metiltiazol (2,9 g).

Preparación de 2-((2-metiltiazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona

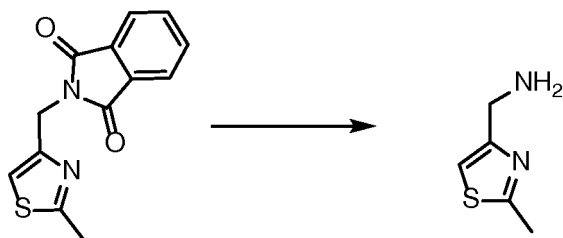


10

A una mezcla de 4-(clorometil)-2-metiltiazol (2,80 g, 19,0 mmol) e isoindolina-1,3-diona en DMF anhidro (30 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (1,31 g, 9,49 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó con  $Na_2SO_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

(éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1-2:1) para dar 2-((2-metiltiazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (3,29 g).

Preparación de (2-metiltiazol-4-il)metanamina

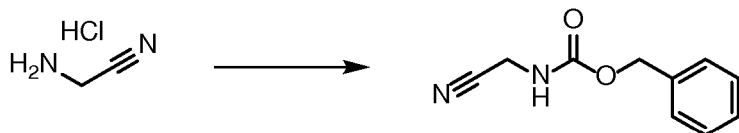


15

Una mezcla de 2-((2-metiltiazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (1 g, 3,87 mmol) e hidrato de hidrazina (291 mg, 5,81 mmol, 282  $\mu$ l) en etanol (10 ml) se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

(diclorometano:metanol = 0:1 a 10:1) para dar (2-metiltiazol-4-il)metanamina (330 mg).

Preparación de (cianometil)carbamato de bencilo

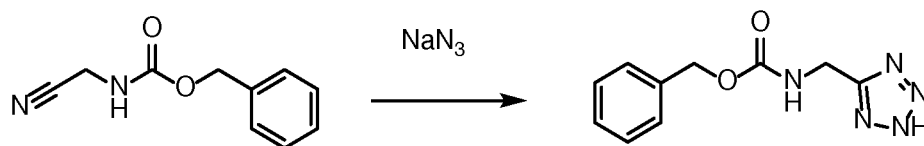


20

Una mezcla de clorhidrato de 2-aminoacetonitrilo (5 g, 54,0 mmol),  $NaHCO_3$  (18,16 g, 216 mmol) y dioxano (50 ml) en  $H_2O$  (100 ml) se agitó a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de carbonilcloridato de bencilo (11,06 g, 64,8 mmol, 9,22 ml) en tolueno (10 ml) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar (cianometil)carbamato de bencilo (1,70 g). RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz): 7,40-7,31 (m, 5H), 5,35- 5,13 (m, 3H), 4,16-4,12 (m, 2H).

25

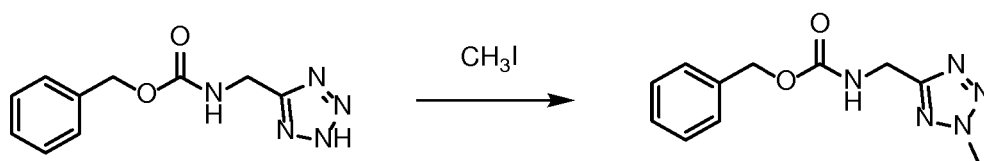
Preparación de ((2*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo



5

Una mezcla de (cianometil)carbamato de bencilo (200 mg, 1,05 mmol), azida de sodio (250 mg, 3,85 mmol), dibromuro de zinc (118 mg, 525  $\mu\text{mol}$ ) y alcohol isopropílico (2 ml) en  $\text{H}_2\text{O}$  (4 ml) se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se añadió  $\text{KHSO}_4$  (ac.) hasta  $\text{pH} = 2$ . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para dar ((2*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo (200 mg).

Preparación de ((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo

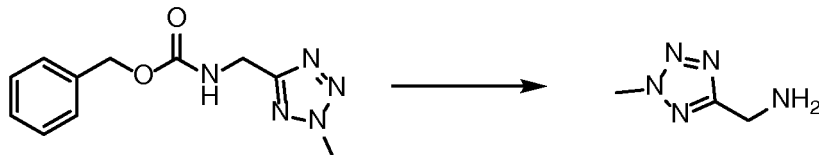


10

A una mezcla de ((2*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo (1 g, 4,29 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,19 g, 8,58 mmol) en DMF (20 ml) se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,91 g, 6,4 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para dar ((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo (400 mg).

15

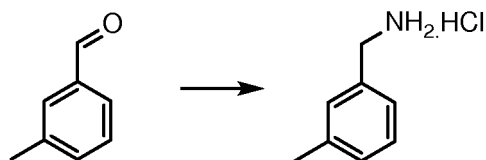
Preparación de (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metanamina



20

A una solución de ((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo (250 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (10 %, húmedo) (10 mg) bajo  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  varias veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  103 kPa (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metanamina (120 mg, producto bruto).

Preparación de clorhidrato de *m*-tolilmetanamina

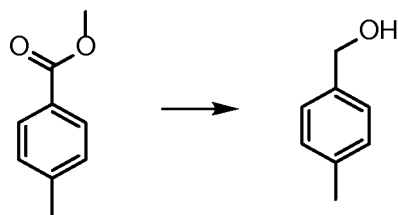


25

Una mezcla 3-metilbenzaldehído (500 mg, 4,16 mmol, 490,20  $\mu\text{l}$ ) en  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (7 M, 1 ml) se agitó a 80 °C durante 14 horas. A continuación se añadió  $\text{NaBH}_4$  (315 mg, 8,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar *m*-tolilmetanamina (370 mg) como la sal de HCl.

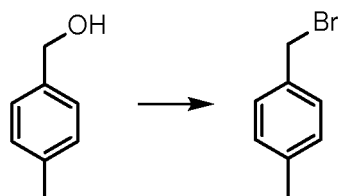
Preparación de *p*-tolilmetanol





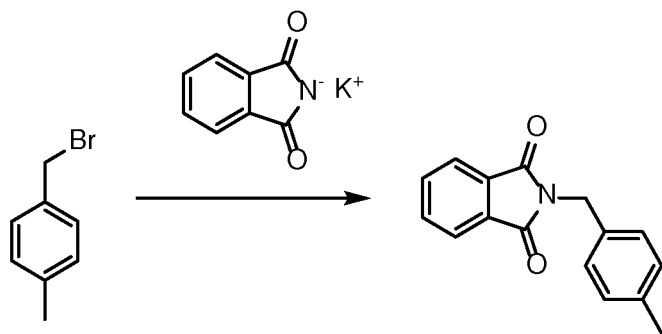
- 5 A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (5,56 g, 147 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió una solución de 4-metilbenzoato de metilo (11 g, 73,3 mmol) en THF anhidro (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó por adición de H<sub>2</sub>O (5 ml), solución acuosa de NaOH al 15 % (5 ml) y H<sub>2</sub>O (8 ml) a 0 °C, se añadió 8 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y la mezcla de reacción se filtró. La torta filtrada se lavó con THF adicional (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar p-tolilmetanol (8,30 g, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Preparación de 1-(bromometil)-4-metilbenzeno



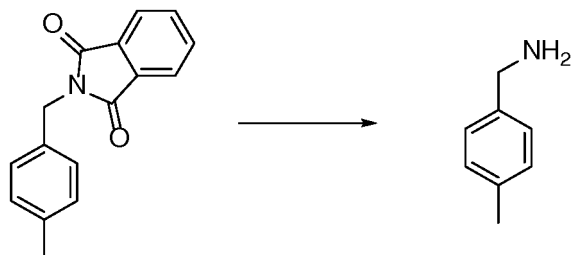
- 10 A una solución de p-tolilmetanol (8,30 g, 68 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió tribromofosfano (20,2 g, 74,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con diclorometano (25 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar 1-(bromometil)-4-metilbenzeno (12,5 g, 99 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (cloroformo-d, 400 MHz) δ 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

- 15 Preparación de 2-(4-metilbencil)isoindolina-1,3-diona



- 20 A una solución de 1-(bromometil)-4-metilbenzeno (5 g, 27 mmol) en DMF (30 ml) se añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida de potasio (7,51 g, 40,5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DMF. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo:acetato de etilo = de 0 a 20 %) para dar 2-(4-metilbencil)isoindolina-1,3-diona (5,50 g, 81 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 7,85 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

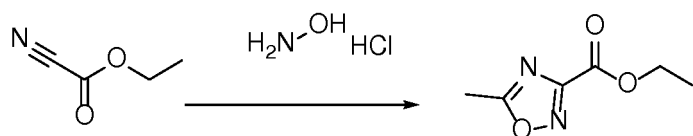
Preparación de p-tolilmetanamina



5

Una mezcla de 2-(4-metilbencil)isoindolina-1,3-diona (1 g, 3,8 mmol) e hidrato de hidrazina (752 mg, 15 mmol, 730  $\mu$ l) en MeOH (10 ml) se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol (con amoniaco al 5 % en agua) = 0:1 a 5:1) para dar p-tolilmetanamina (160 mg).

Preparación de 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



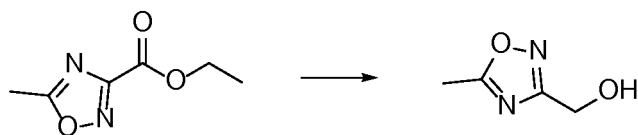
10

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,71 g, 24,6 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió carbonocianidato de etilo (2,00 g, 20,18 mmol, 1,98 ml, 1,00 eq) y NaOAc (2,02 g,

15

24,62 mmol, 1,22 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió anhídrido acético (3,25 ml, 34,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas. A continuación se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó al vacío. Se añadió acetato de etilo (25 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción. La solución se neutralizó con  $K_2CO_3$  (ac.) a pH 7. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (1,40 g).

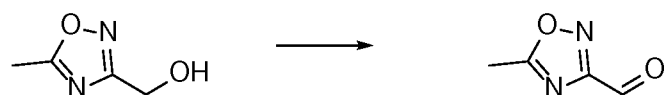
Preparación de (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol



20

A una solución de 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de metilo (400 mg, 2,56 mmol) en THF (4 ml) y etanol (4 ml) se añadió  $NaBH_4$  (290 mg, 7,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con  $NH_4Cl$ , y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para dar (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol (250 mg).

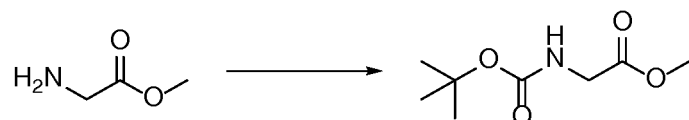
Preparación de (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído



25

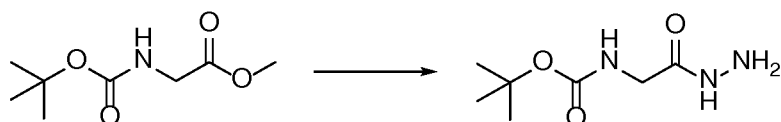
Una solución de (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol (250 mg, 2,19 mmol) y periodinano Dess-Martin (1,39 g, 3,29 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído (300 mg).

Preparación de (terc-butoxicarbonil)glicinato de metilo



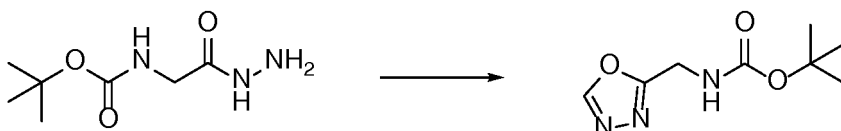
5 A una solución de glicinato de metilo (20 g, 159,30 mmol) en dioxano (120 ml) y agua (80 ml) se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (33,77 g, 318,60 mmol) a 0 °C, se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (43,9 ml, 191 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar (terc-butoxicarbonil)glicinato de metilo (30 g) que se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Preparación de (2-hidrazinil-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo



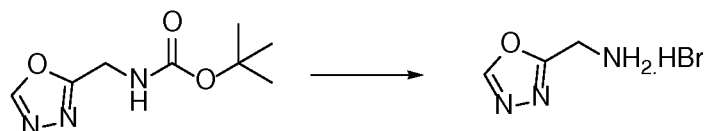
10 Una mezcla de (terc-butoxicarbonil)glicinato de metilo (10 g, 52,9 mmol) e hidrato de hidrazina (4,37 ml, 89,85 mmol) en metanol (60 ml) y agua (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se concentró para dar (2-hidrazinil-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (10 g).

Preparación de ((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



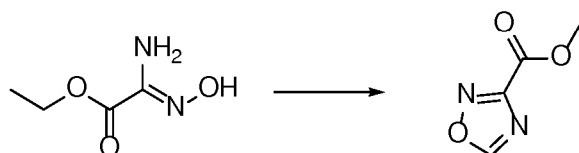
15 A una solución de (2-hidrazinil-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (5,00 g, 26,4 mmol) en trimetoximetano (50 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (45,5 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 para dar ((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (850 mg).

Preparación de bromhidrato de ((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)metanamina



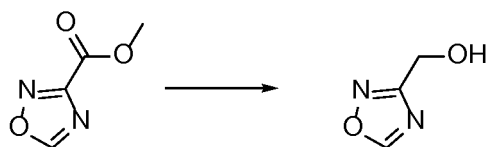
20 Una solución de ((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (450 mg, 2,26 mmol, 1,00 eq) en ácido bromhídrico al 35 % en ácido acético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar bromhidrato de ((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)metanamina (406 mg).

Preparación de 1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de metilo



25 A una solución de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (1,90 g, 14,4 mmol) en trietoximetano (9,58 ml, 57,5 mmol) se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,089 ml, 0,72 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con  $\text{HCl}$  2 N (ac) (20 ml), solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar 1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de metilo (1,60 g).

30 Preparación de (1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol



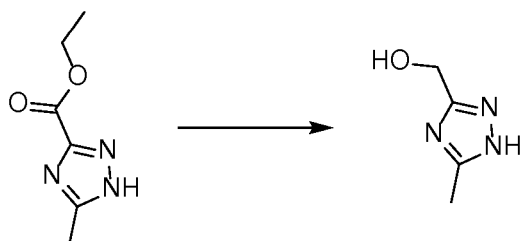
- 5 A una solución enfriada (0 °C) de 1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 2,11 mmol) en etanol (2 ml) y THF (2 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (239 mg, 6,33 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml), la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol al 10 % en diclorometano (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %~100 % en éter de petróleo) para dar (1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol (40 mg).

Preparación de 1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído



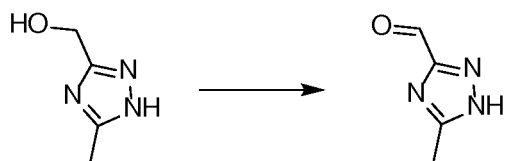
- 10 A una solución enfriada (0 °C) de (1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol (40 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (254 mg, 0,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído (39 mg).

Preparación de (5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol de etilo



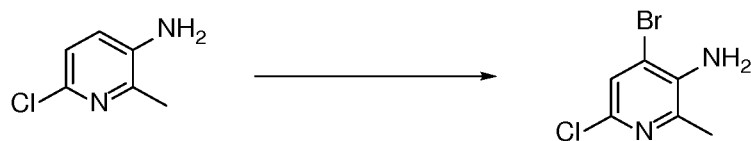
- 15 A una mezcla de 5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1,29 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiAlH<sub>4</sub> (245 mg, 6,45 mmol) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se lavó con metanol, se concentró al vacío para dar (5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol (350 mg).

Preparación de 5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído



- 20 A una mezcla de (5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanol (350 mg, 3,09 mmol) en diclorometano (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se añadió periodinano Dess-Martin ( 2,62 g, 6,19 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 14 horas. La mezcla se filtró y se lavó con éter de petróleo y acetato de etilo y se concentró al vacío para dar 5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído (90 mg).

Preparación de 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridin-3-amina



- 25 A una solución helada de 6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (12 g, 84 mmol) y AcOH (5,1 g, 84 mmol) en MeOH (198 g, 250 ml) se añadió gota a gota bromo (13,5 g, 84 mmol). La solución resultante se agitó a la temperatura del baño de hielo durante la noche, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc y se lavó

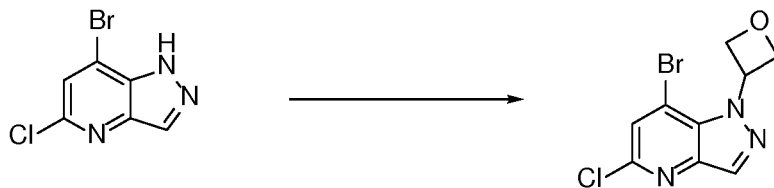
secuencialmente con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , solución acuosa saturada al 10 % de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ). El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (12,6 g). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,30 (s, 1H), 4,04 (brs, 2H), 2,46 (s, 3H).

5 Preparación de 7-bromo-5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



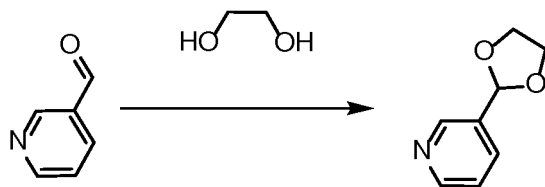
Se añadió gota a gota nitrito de isopentilo (3,97 g, 33,9 mmol) a una suspensión helada de 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (5 g, 22,6 mmol), KOAc (4,43 g, 45,2 mmol) y AcOH (44,1 g, 734 mmol) en tolueno (125 ml) bajo una atmósfera inerte. Se insertó un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 4 h, después de lo cual se eliminó la mayor parte del disolvente al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  que asegura que se obtiene un pH 8-9. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a un material bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ) para suministrar 7-bromo-5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,3 g, 44 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  10,61 (brs, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H)

15 Preparación de 7-dibromo-5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



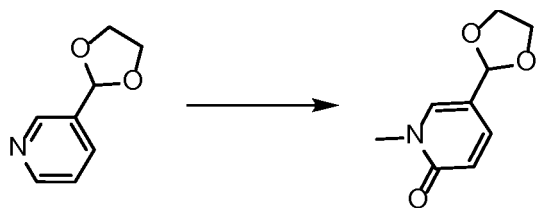
Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (979 mg, 4,84 mmol) a una solución helada de 7-bromo-5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (250 mg, 1,08 mmol), trifenilfosfina (1,27 g, 4,84 mmol) y oxetan-3-ol (319 mg, 4,30 mmol) en THF (10 ml) bajo una atmósfera inerte. El baño de hielo se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío y el material bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida que suministró 7-bromo-5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (130 mg, 38 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  cloroformo-d, 500 MHz)  $\delta$  8,31 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,48 (p,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,35 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 5,11 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H).

25 Preparación de 3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina



A una solución de nicotinaldehído (1 g, 9,34 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (1,93 g, 11 mmol) y se agitó a 120 °C durante 0,5 horas. Se añadió etano-1,2-diol (637 mg, 10 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C durante 15 horas. La solución se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (60 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 3). La fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para dar 3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (1,30 g, 92 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,70 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,12-4,01 (m, 4H).

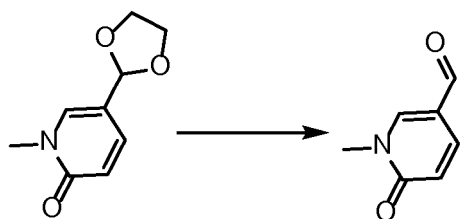
35 Preparación de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



5 Se añadió lentamente sulfato de dimetilo (1 g, 7,9 mmol) gota a gota a 3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (1,20 g, 7,94 mmol) y se agitó a 100 °C durante 1 hora. La solución resultante se disolvió en H<sub>2</sub>O (4 ml) y una solución acuosa de K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (6,27 g) en H<sub>2</sub>O (24 ml) se añadió bajo agitación y enfriamiento. Se añadió lentamente KOH (3,56 g), manteniendo la temperatura a 5 °C. Después de la adición de DCM (12 ml), la solución se agitó a 20 °C durante 0,5 horas, antes de añadir porciones adicionales de K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (3,1 g) en H<sub>2</sub>O (11 ml) y KOH (1,8 g) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 12 horas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3).

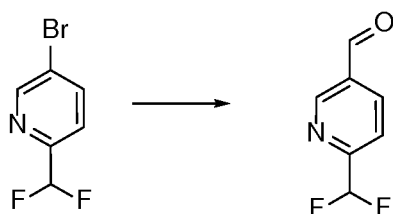
Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (250 mg).

10 Preparación de 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbaldehído



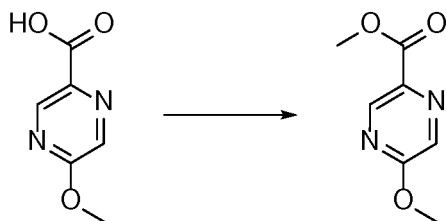
15 Una solución de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-metilpiridin-2 (1*H*)-ona (250 mg, 1,38 mmol) en HCl acuoso al 3 % (5 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. La solución se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbaldehído (150 mg).

Preparación de 6-(difluorometil)nicotinaldehído



20 A una solución de 5-bromo-2-(difluorometil)piridina (400 mg, 1,92 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,3 M, 2,96 ml) gota a gota. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió DMF (703 mg, 9,62 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con HCl 2 M (acuoso) y se basificó con NaOH 1 M (acuoso) hasta pH = 7. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10:1) para dar 6-(difluorometil)nicotinaldehído (130 mg).

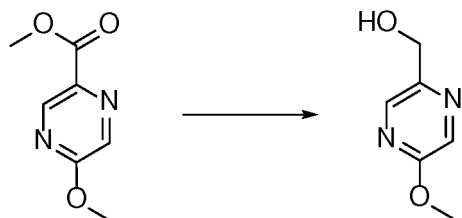
25 Preparación de 5-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico (1 g, 6,49 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió SOCl<sub>2</sub> (927 mg, 7,79 mmol) a 15 °C. La mezcla se calentó a reflujo a 60 °C durante 2 horas para dar una solución de color marrón. La

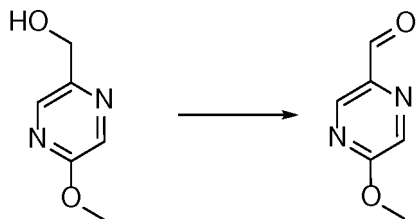
mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y el pH se ajustó a 8 por  $\text{NaHCO}_3$  (ac, 50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo (1,02 g).

5 Preparación de (5-metoxipirazin-2-il)metanol



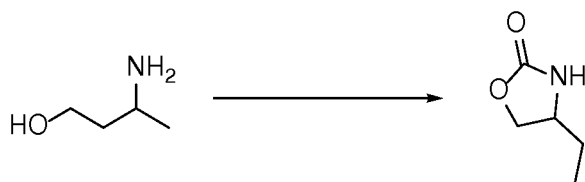
10 A una solución de 5-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,19 mmol) en THF (0,1 ml) y MeOH (4 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (225 mg, 5,95 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua (5 ml), a continuación se diluyó con más agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y a continuación 2-propanol al 20 por ciento en diclorometano (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar (5-metoxipirazin-2-il)metanol (122 mg).

Preparación de 5-metoxipirazina-2-carbaldehído



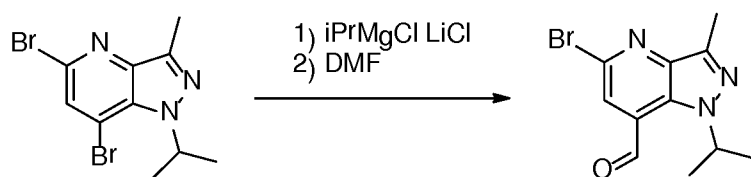
15 A una solución de (5-metoxipirazin-2-il)metanol (115 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió  $\text{MnO}_2$  (714 mg, 8,21 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano (100 ml). El filtrado se concentró para proporcionar 5-metoxipirazina-2-carbaldehído (45 mg).

Preparación de 4-etiloxazolidin-2-ona



20 A una solución de 2-aminobutan-1-ol (1 g, 11,2 mmol) y carbonildiimidazol (2,18 g, 13,5 mmol) en THF (3 ml) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,14 g, 11,2 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para dar 4-etiloxazolidin-2-ona (800 mg).

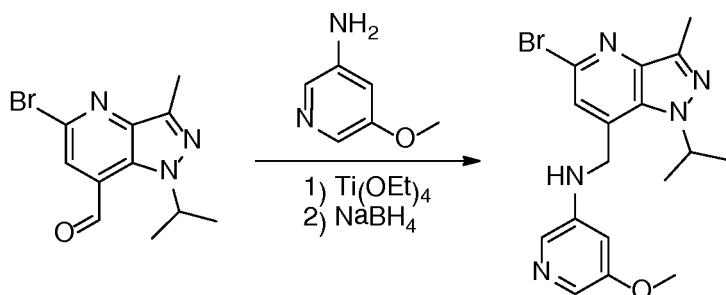
Preparación de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-7-carbaldehído



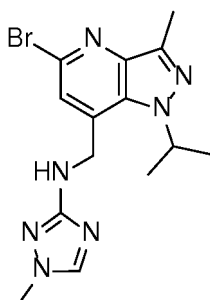
25 Se añadió gota a gota una solución de  $i\text{-PrMgCl-LiCl}$  (1,3 M, 3,6 ml) en THF a una mezcla de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,3 g, 3,9 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

5 durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió DMF (1,4 g, 19,5 mmol, 1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (ac. 2 ml) para inactivar la reacción, a continuación, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1~20:1 para dar 5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-7-carbaldehído (800 mg).

Preparación de *N*-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-7-il)metil)-5-metoxipiridin-3-amina

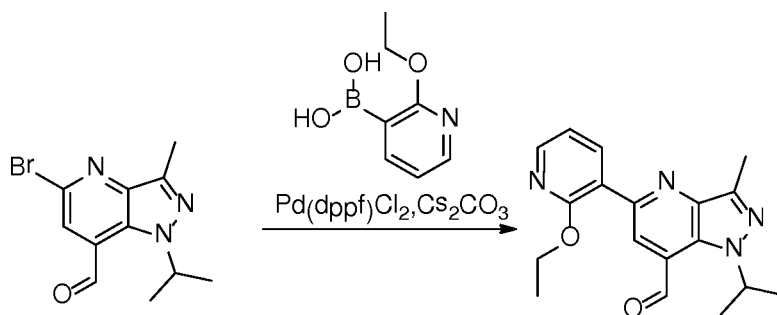


10 A una solución de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina-7-carbaldehído (50 mg, 0,18 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió Ti (i-PrO)<sub>4</sub> (101 mg, 0,35 mmol) y 5-metoxipiridin-3-amina (44 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado a temperatura ambiente, se añadió EtOH (3 ml) seguido de adición de NaBH<sub>4</sub> (35 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) para inactivar la reacción a 0 °C. Y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró. El producto bruto *N*-[(5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)metil]-5-metoxi-piridin-3-amina (69 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



20 El *N*-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina se preparó de manera similar a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina-7-carbaldehído y 1-metil-1,2,4-triazol-3-amina.

Preparación de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carbaldehído

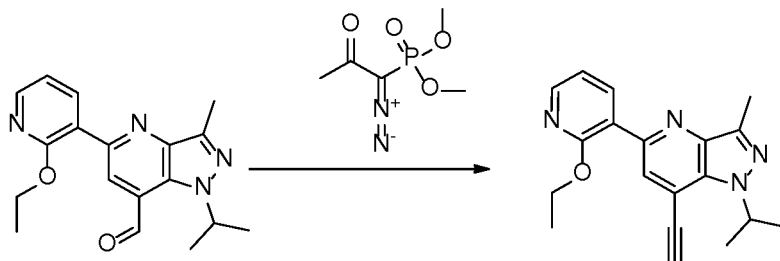


25 Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-7-carbaldehído (0,56 g, 1,98 mmol), ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico (497 mg, 2,98 mmol), Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (145 mg, 0,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,94 g, 5,95mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía



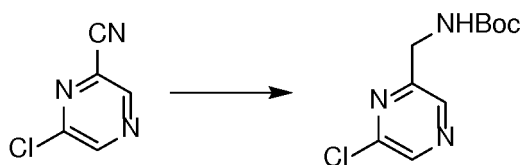
en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-carbaldehído (0,55 g).

Preparación de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-7-etinil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



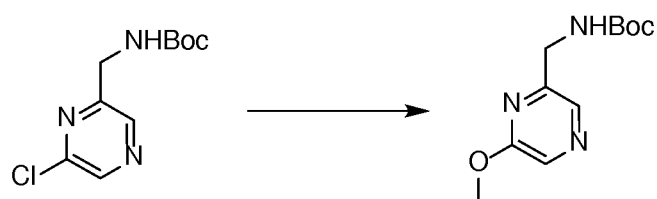
5 Una mezcla de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-carbaldehído (0,55 g, 1,70 mmol), 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (423 mg, 2,20 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,66 g, 5,09 mmol) en MeOH (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. 5-(2-etoxipiridin-3-il)-7-etinil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,5 g).

Preparación de ((6-cloropirazin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo.



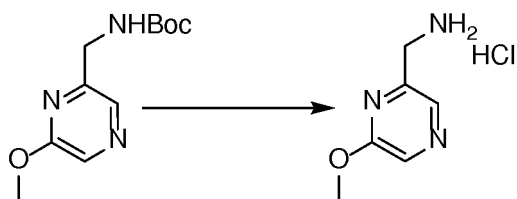
15 A una suspensión de Raney-Ni (307 mg, 3,59 mmol,) en EtOH (20 ml) se añadió 6-cloropirazina-2-carbonitrilo (1,00 g, 7,17 mmol,) y terc-butoxicarbonil carbonato de terc-butilo (1,72 g, 7,88 mmol), a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub> (45psi) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 0~10 %/éter de petróleo en gradiente) para dar N-[(6-cloropirazin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (1,05 g).

Preparación de ((6-metoxipirazin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo.



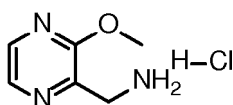
20 A una solución helada de N-[(6-cloropirazin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 2,05 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió metóxido de sodio (443 mg, 8,21 mmol), a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 0~16 %/éter de petróleo) para dar N-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (300 mg).

Preparación de clorhidrato de (6-metoxipirazin-2-il)metanamina



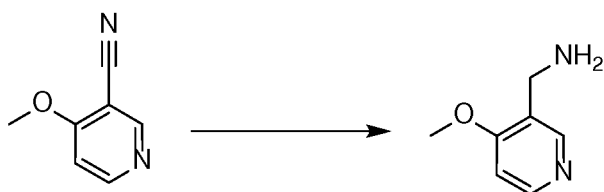
Una solución de N-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (350 mg, 1,46 mmol) en HCl 4 N/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión para dar un clorhidrato de (6-metoxipirazin-2-il)metanamina. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional.

5 El siguiente compuesto se preparó de manera similar:



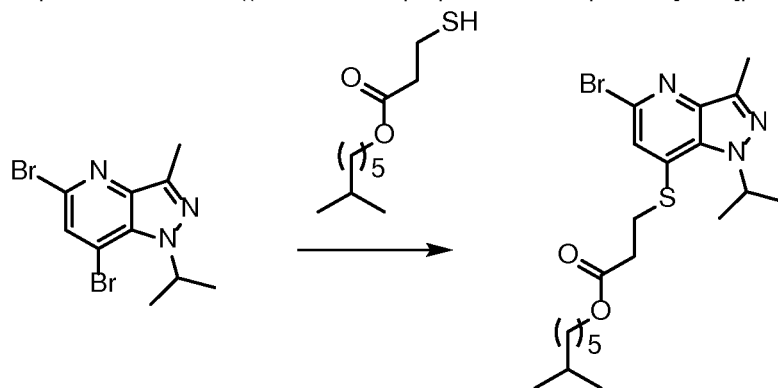
Clorhidrato de (3-metoxipirazin-2-il)metanamina

Preparación de (4-metoxi-3-piridil)metanamina



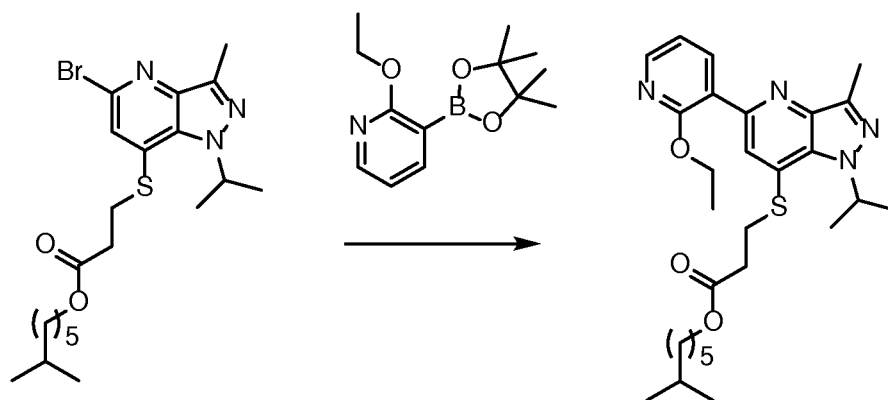
10 A una solución de 4-metoxipiridina-3-carbonitrilo (200 mg, 1,49 mmol), amoníaco al 25 % en agua (0,23 ml) y MeOH (5 ml) se añadió a Raney-Ni (30 mg, 10 %), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (45 psi). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 ml x 3), el filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto (4-metoxi-3-piridil)metanamina (150 mg).

15 Preparación de 3-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo



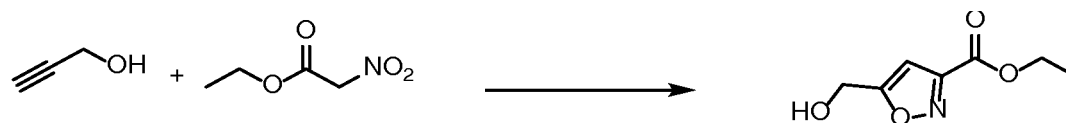
20 Una solución de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (150 mg, 0,45 mmol), 3-mercaptopropanoato de 6-metilheptilo (124 mg, 0,57 mmol), DIPEA (116 mg, 157  $\mu$ l, 0,90 mmol) en NMP (2 ml) se agitó a ta bajo atmósfera inerte durante 15 minutos, después de lo cual se insertó en un baño de aceite a 50 °C y se agitó durante la noche. Se reparte entre agua (25 ml) y una solución de pentano:acetato de etilo (1:1) (50 ml). La capa ac. se extrajo con pentano fresco:acetato de etilo (1:1) (20 ml). Las capas org. combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar 3-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo (194 mg).

25 Preparación de 3-((5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo



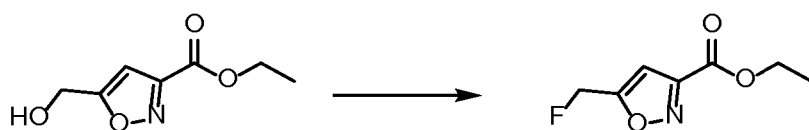
Una suspensión de 3-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo (194 mg, 0,41 mmol), 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (123 mg, 0,50 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (84 mg, 0,10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (5,5 ml) y agua (0,3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 3 minutos y a continuación se agitó a 105 °C durante 4 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se tomó en acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite que se enjuagó con acetato de etilo (10 ml x 2). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar 3-((5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo (128 mg).

Preparación de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo



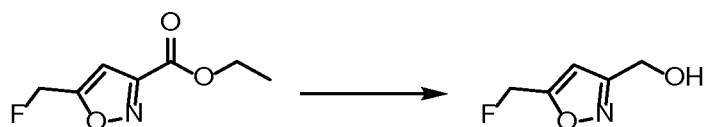
A una solución de prop-2-in-1-ol (500 mg, 0,52 ml, 8,92 mmol) y 2-nitroacetato de etilo (2,26 g, 1,88 ml, 16,95 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió DABCO (1,0 g, 8,92 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 72 horas bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (400 mg).

Preparación de 5-(fluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo



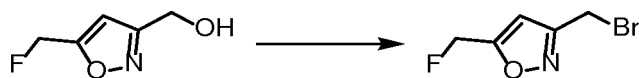
A una solución de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (50,0 mg, 0,29 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (70,6 mg, 0,06 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 5-(fluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (41,0 mg).

Preparación de (5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metanol



A una solución de 5-(fluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (50,0 mg, 0,29 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (0,43 ml, 0,43 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución medio saturada de tartarato de sodio y potasio (5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar (5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metanol (29,0 mg).

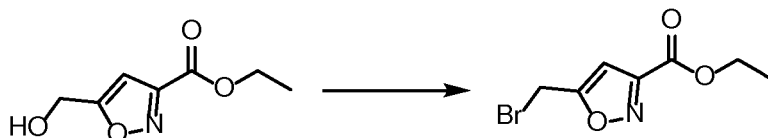
## Preparación de 3-(bromometil)-5-(fluorometil)isoxazol



5

A una solución de 5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metanol (17,0 mg, 0,13 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió trifenilfosfina (68 mg, 0,26 mmol), 2,6-lutidina (13,9 mg, 0,015 ml, 0,13 mmol) y  $\text{CBr}_4$  (86 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró, se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 3-(bromometil)-5-(fluorometil)isoxazol (12 mg).

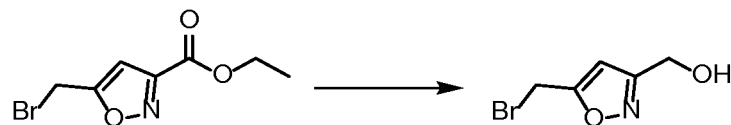
## Preparación de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo



10

A una solución de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,29 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió trifenilfosfina (153 mg, 0,58 mmol), 2,6-lutidina (31,3 mg, 0,034 ml, 0,29 mmol) y  $\text{CBr}_4$  (194 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentra y se purifica directamente por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (68 mg).

## Preparación de (5-(bromometil)isoxazol-3-il)metanol



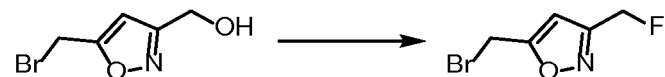
15

A una solución de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (26 mg, 0,11 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se añadió hidruro de diisopropil aluminio (0,12 ml, 0,12 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron otros 0,12 mmol de solución de hidruro de diisopropil aluminio y la mezcla se agitó durante otra hora. Se añadió 3 gotas de HCl 4 M (ac.) seguido de una solución medio saturada de tartarato de sodio y potasio (5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre

20

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar (5-(bromometil)isoxazol-3-il)metanol (21,3 mg, 0,11 mmol).

## Preparación de 5-(bromometil)-3-(fluorometil)isoxazol

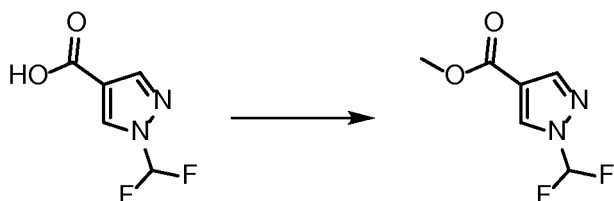


25

A una solución de (5-(bromometil)isoxazol-3-il)metanol en DCM (1 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (70,6 mg, 0,06 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 5-(bromometil)-3-(fluorometil)isoxazol (7,0 mg, 0,04 mmol).

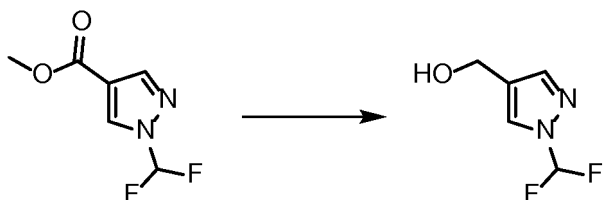
30

## Preparación de 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



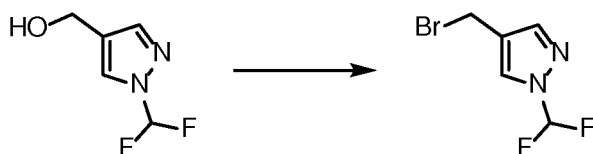
A una solución de ácido 1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,62 mmol) en DCM (4 ml) se añadió (diazometil) trimetilsilano (0,62 ml, 1,23 mmol, 2 M en hexano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido acético (0,2 ml) y la mezcla se evaporó conjuntamente con tolueno (2 x 20 ml) para dar 1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (99,0 mg, 0,56 mmol).

5 Preparación de (1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)metanol



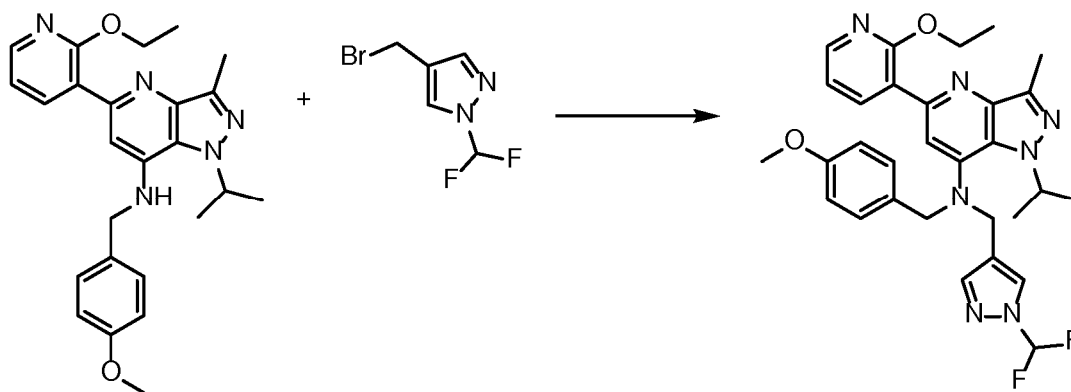
10 A una solución de 1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (120 mg, 0,68 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 ml, 1,0 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1h. Se añadió una solución medio saturada de tartarato de sodio y potasio (5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar (1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)metanol (101 mg, 0,68 mmol).

Preparación de 4-(bromometil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol



15 A una solución de (1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)metanol (30 mg, 0,20 mmol) en MeCN (1,5 ml) se añadió trifenilfosfina (106 mg, 0,41 mmol), 2,6-lutidina (21,7 mg, 23,6 µl, 0,20 mmol) y CBr<sub>4</sub> (134 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra y se purifica directamente por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 4-(bromometil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol (29 mg).

20 Preparación de N-((1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



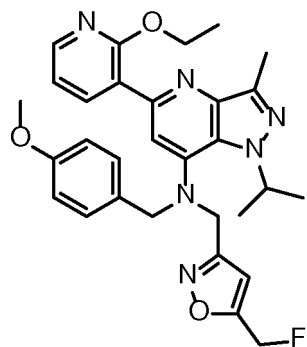
25 A una suspensión de NaH (3,79 mg, 0,095 mmol, 60 % p/p) en THF (1 ml) a 0 °C se añadió 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (20,5 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a -0 °C durante 15 minutos

30 antes de añadir 4-(bromometil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol (10 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se dejó lentamente alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar N-((1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-

metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (23 mg, 0,04 mmol).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar:

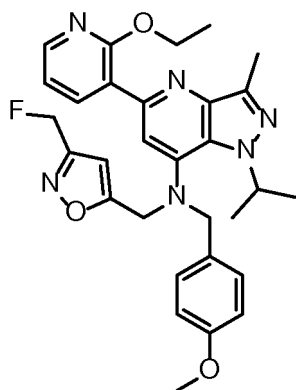
5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metil)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



5

Preparado a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 3-(bromometil)-5-(fluorometil)isoxazol.

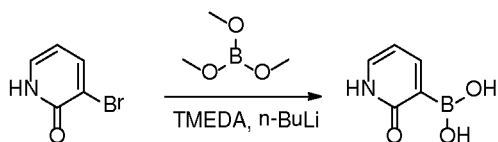
5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((3-(fluorometil)isoxazol-5-il)metil)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10

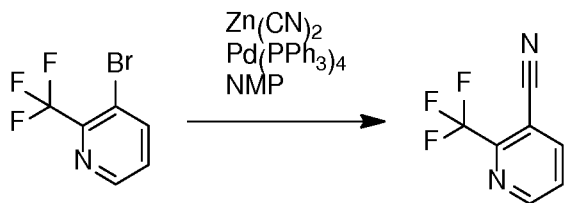
Preparado a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-(bromometil)-3-(fluorometil)isoxazol.

Preparación del ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico



15 A una solución de 3-bromopiridin-2(1*H*)-ona (3,3 g, 19 mmol) en THF (200 ml) enfriada a -78 °C, se añadió TMEDA (tetrametiletildiamina) (6,6 g, 57 mmol) gota a gota durante 15 minutos seguidos de la adición de *n*-BuLi (en hexano, 2,5 M, 23 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -78 °C y a continuación se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota borato de trimetilo (3,9 g, 38 mmol) durante 30 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla se enfrió a continuación a 0 °C y se añadió una pequeña cantidad de hielo seguido de HCl (ac. 100 ml, 2 M). El THF se eliminó a presión reducida, y la solución acuosa se lavó dos veces con diclorometano (50 ml x 2). Se añadió lentamente solución acuosa concentrada de NaOH hasta que se alcanzó un pH = 5 y se formó un precipitado. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío para proporcionar ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

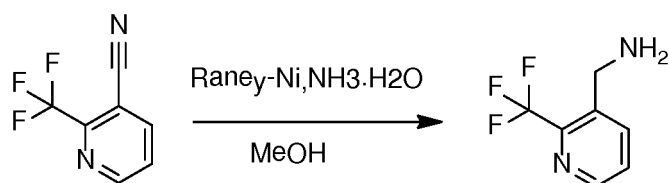
25 Preparación de 2-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo.



5

A 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina (1 g, 4,42 mmol) en NMP (10 ml) se añadió  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (572 mg, 4,87 mmol,) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1 g, 0,885 mmol), a continuación la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 1 hora mediante calentamiento por microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2) y las capas orgánicas se lavaron con agua (100 x 3 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 2-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo.

Preparación de 2-(trifluorometil)piridin-3-il)-metanamina.

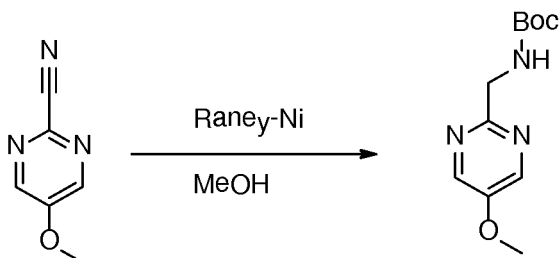


10

A una solución de Raney-Ni (50 mg, 0,581 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió 2-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (500 mg, 2,91 mmol) y  $\text{NH}_3$ .agua (6 M, 5 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se añadió HCl (2 M, 2 ml) y agua (10 ml). La solución resultante se liofilizó. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

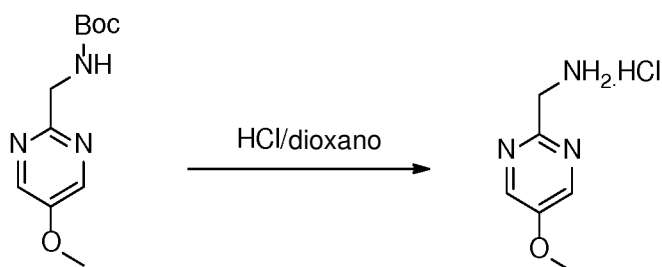
Preparación de ((5-metoxipirimidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



20

Se añadió una mezcla de 5-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,74 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (194 mg, 0,89 mmol) y MeOH (5 ml) a Raney-Ni (30 mg, 10 %), la reacción mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  (45 psi). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 ml x 3), y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~10 % en éter de petróleo) para dar ((5-metoxipirimidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo.

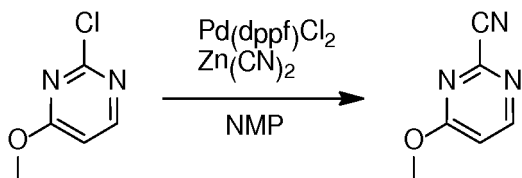
Preparación de clorhidrato de (5-metoxipirimidin-2-il)metanamina



25

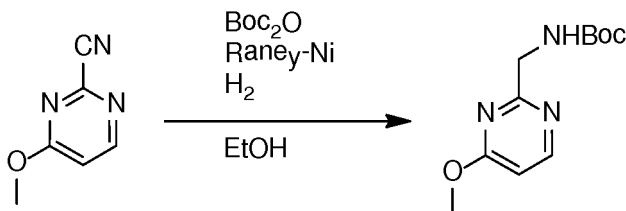
Una mezcla de ((5-metoxipirimidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,42 mmol) y diclorometano (5 ml) y HCl/dioxano (4 M, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la solución se concentró al vacío para eliminar la fase orgánica y la fase acuosa se liofilizó para dar el producto bruto. Se obtuvo el producto bruto (5-metoxipirimidin-2-il)metanamina.

5 Preparación de 4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo.



10 Se tomaron 2-cloro-4-metoxi-pirimidina (600 mg, 4,15 mmol) y  $Zn(CN)_2$  (292 mg, 2,49 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (607 mg, 0,83 mmol) en un tubo de microondas en NMP (3 ml). El tubo sellado se calentó a 140 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y las capas orgánicas se lavaron con agua (20 x 3 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo.

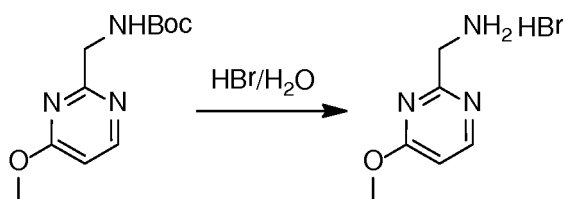
Preparación de *N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo.



15 A una solución de Raney-Ni (25 mg, 0,296 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió 4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (200 mg, 1,48 mmol) y  $Boc_2O$  (355 mg, 1,63 mmol, 0,374 ml) bajo  $N_2$ , a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo  $H_2$  (45 psi) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida

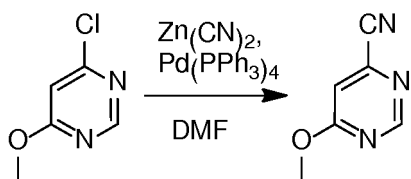
20 sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar *N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo.

Preparación de bromhidrato de (4-metoxipirimidin-2-il)metanamina.



25 Una solución de *N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,418 mmol) en HBr/agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

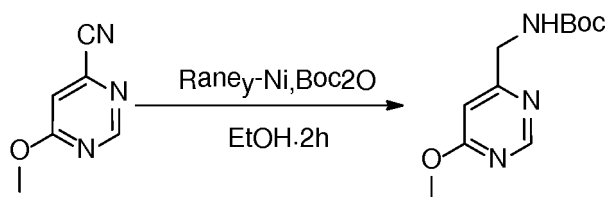
Preparación de 6-metoxipirimidina-4-carbonitrilo.





5 A una solución de 4-cloro-6-metoxi-pirimidina (1 g, 6,92 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 g, 1,38 mmol) y Zn(CN)<sub>2</sub> (487 mg, 4,15 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (100 ml x 3) y las capas orgánicas se lavaron con agua (100 x 3 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 6-metoxipirimidina-4-carbonitrilo.

Preparación de N-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

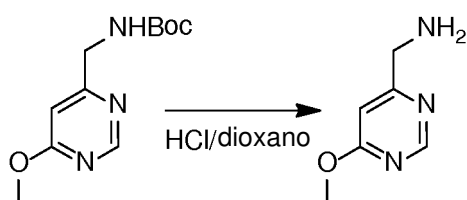


10 A una solución de Raney-Ni (25 mg, 0,296 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió 6-metoxipirimidina-4-carbonitrilo (200 mg, 1,48 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (355 mg, 1,63 mmol,

0,374 ml), a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub> (45psi) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH (20 ml x 2), el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar N-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo.

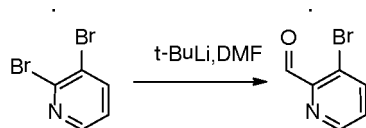
15

Preparación de (6-metoxipirimidin-4-il)metanamina.



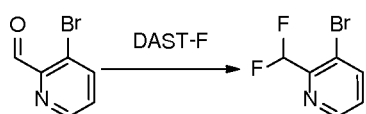
20 Una solución de N-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo (240 mg, 1,00 mmol) en HCl/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de 3-bromopicolinaldehído



25 A una solución de 2,3-dibromopiridina (5 g, 21,11 mmol) en tolueno (50 ml), se añadió t-BuLi (1,3 M, 19,50 ml) gota a gota a -78 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió DMF (1,9 g, 25,33 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante otras 2 horas. La solución se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl (ac. 1 ml) a -78 °C, y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar 3-bromopicolinaldehído.

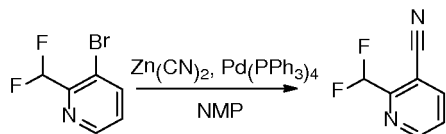
Preparación de 3-bromo-2-(difluorometil)piridina



30 A una solución de 3-bromopicolinaldehído (1,3 g, 6,99 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (2,25 g, 13,98 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas bajo N<sub>2</sub>. La solución se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (ac. 15 ml) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 1), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró

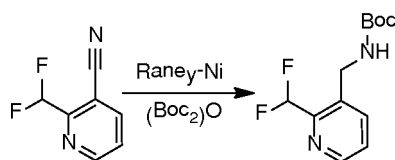
al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0, 10/1) para proporcionar 3-bromo-2-(difluorometil)piridina

Preparación de 2-(difluorometil)nicotinonitrilo



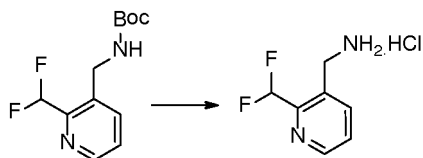
- 5 A una mezcla de 3-bromo-2-(difluorometil)piridina (600 mg, 2,88 mmol) y  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (373 mg, 3,17 mmol) en NMP (10 ml) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (333 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml x 3) y salmuera (15 ml x 1), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0, 2/1) para proporcionar 2-(difluorometil)nicotinonitrilo.
- 10

Preparación de ((2-(difluorometil)piridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo



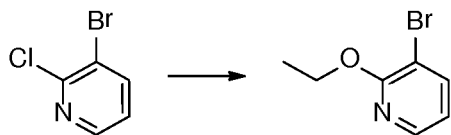
- 15 Una mezcla de 2-(difluorometil)nicotinonitrilo (0,4 g, 2,60 mmol),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (680 mg, 3,11 mmol) y Raney-Ni (22 mg, 0,26 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a 30 °C durante 2 horas bajo  $\text{H}_2$  (40 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0, 3/1) para proporcionar ((2-(difluorometil)piridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo.

Preparación de clorhidrato de (2-(difluorometil)piridin-3-il)metanamina



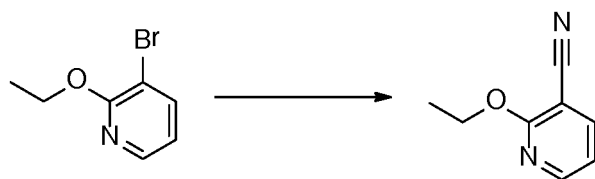
- 20 A una solución de ((2-(difluorometil)piridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (0,6 g, 2,32 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (2-(difluorometil)piridin-3-il)metanamina.

Preparación de 3-bromo-2-etoxipiridina.



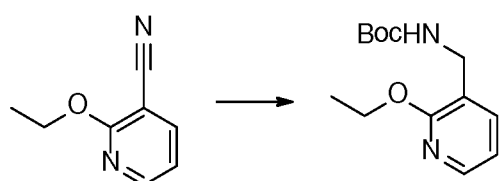
- 25 A una mezcla de 3-bromo-2-cloropiridina (200 mg, 1 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió t-BuOK (233 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 %~40 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-2-etoxipiridina.

Preparación de 2-etoxinicotinonitrilo.



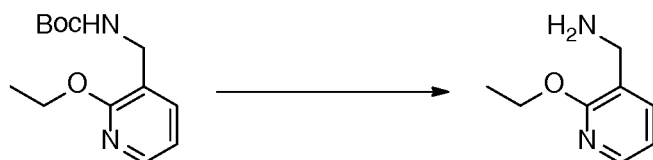
5 A una solución de 3-bromo-2-etoxi-piridina (350 mg, 1,7 mmol) en NMP (2 ml) se añadió  $Zn(CN)_2$  (244 mg, 2,1 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (127 mg, 0,17mmol). La mezcla se desgasificó con  $N_2$  y se calentó a  $140\text{ }^\circ\text{C}$  bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta filtrada se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 %~20 % en éter de petróleo) para dar 2-etoxnicotinonitrilo.

Preparación de ((2-etoxipiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo.



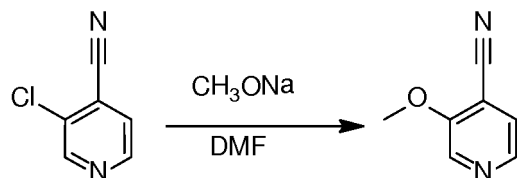
10 A una solución de Raney-Ni (24 mg, 0,28 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió 2-etoxinicotinonitrilo (210 mg, 1,4 mmol) y  $Boc_2O$  (371 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo  $H_2$  (45psi) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH (20 ml x 2), a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ((2-etoxipiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo.

15 Preparación de (2-etoxipiridin-3-il)metanamina.



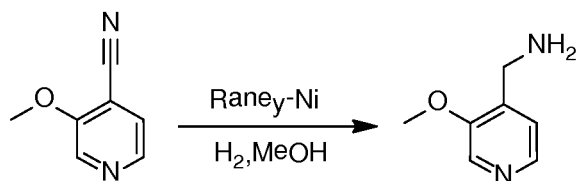
Una solución de ((2-etoxipiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (85 mg, 0,34 mmol) en HCl/dioxano (4 M, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (2-etoxipiridin-3-il)metanamina.

20 Preparación de 3-metoxipiridina-4-carbonitrilo



25 Se disolvió 3-cloropiridina-4-carbonitrilo (250 mg, 1,80 mmol) en DMF (5 ml) y se enfrió a temperatura de baño de hielo. Se añadió lentamente  $CH_3ONa$  (194,95 mg, 3,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de  $N_2$ . Se añadió agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro (5 g), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto 3-metoxipiridina-4-carbonitrilo.

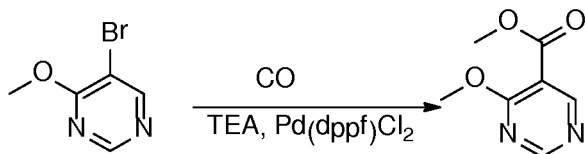
Preparación de (3-metoxi-4-piridil)metanamina



Una mezcla de 3-metoxipiridina-4-carbonitrilo (200 mg, 1,49 mmol), NH<sub>3</sub> en agua (314 mg, 2,24 mmol, 25 %) y Ni Raney (30 mg) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (45 psi). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 ml x 3). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 1 M (30 ml) y la solución se liofilizó para dar clorhidrato de (3-metoxi-4-piridil)metanamina (296 mg). Una mezcla de clorhidrato de (3-metoxi-4-piridil)metanamina (100 mg, 0,57 mmol),

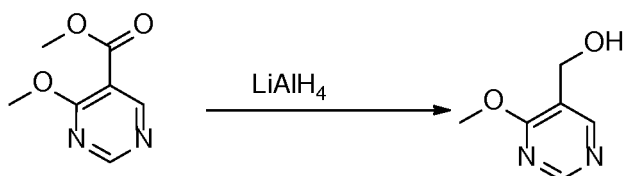
Ambersep 900 (OH) y resina de intercambio de hierro (150 mg) en MeCN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El papel indicador universal mostró que el pH de la solución era 9~10. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la resina y el filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (3-metoxi-4-piridil)metanamina.

Preparación de 4-metoxipirimidina-5-carboxilato de metilo



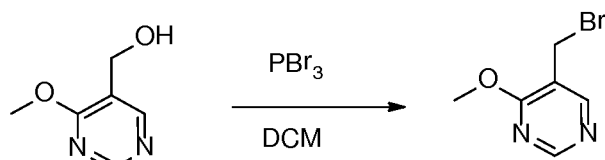
A una solución de 5-bromo-4-metoxipirimidina (1 g, 5,29 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió trietilamina (1,07 g, 10,58 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (774 mg, 1,06 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con CO varias veces. La mezcla se calentó a 80 °C bajo CO (50 psi) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 4-metoxipirimidina-5-carboxilato de metilo.

Preparación de (4-metoxipirimidin-5-il)metanol



A una solución de 4-metoxipirimidina-5-carboxilato de metilo (250 mg, 1,49 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiAlH<sub>4</sub> (169 mg, 4,46 mmol) a -40 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 0,5 horas. Se añadió agua (0,5 ml) y NaOH al 15 % (0,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar (4-metoxipirimidin-5-il)metanol.

Preparación de 5-(bromometil)-4-metoxipirimidina

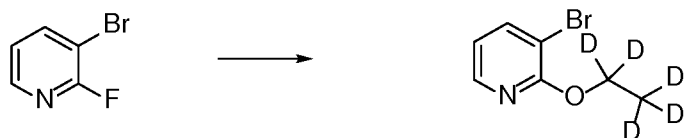


A una solución de (4-metoxipirimidin-5-il)metanol (50 mg, 0,36 mmol) en diclorometano seco

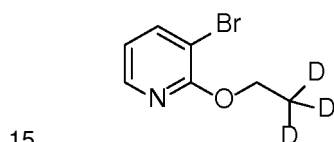
(2 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (144 mg, 0,53 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua con hielo (5 g).

La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 5-(bromometil)-4-metoxipirimidina (70 mg, producto bruto).

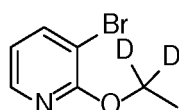
Preparación of 3-bromo-2-(etoxi-d<sub>5</sub>)piridina



5 Se suspendió NaH (dispersión al 60 % en aceite) (227 mg, 5,68 mmol) en THF (13 ml) y se enfrió a la temperatura del baño de hielo. Una solución de etanol-d<sub>5</sub> (296 mg, 5,68 mmol) en THF (1,2 ml) se añadió gota a gota. La suspensión resultante se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 10 minutos, después de lo cual se retiró el baño de enfriamiento y la agitación continuó durante 0,5 horas. La mezcla resultante se volvió a enfriar a la temperatura del baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-2-fluoropiridina (500 mg, 2,84 mmol) en THF (1,2 ml). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura de baño de hielo, se retiró el enfriamiento y se continuó agitando durante 45 minutos más a temperatura ambiente, después de lo cual se insertó un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a 65 °C durante 10 horas. La mezcla se volvió a enfriar a la temperatura del baño de hielo y se inactivó con unas gotas de agua. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 3-bromo-2-(etoxi-d<sub>5</sub>)piridina. Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

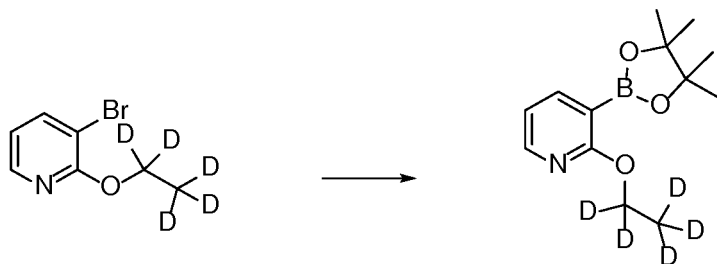


15 3-bromo-2-(etoxi-2,2,2-d<sub>3</sub>)piridina preparado a partir de 3-bromo-2-fluoropiridina y etanol-2,2,2-d<sub>3</sub>.



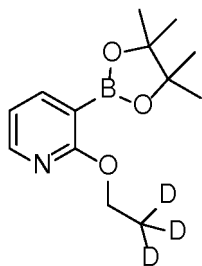
3-bromo-2-(etoxi-1,1-d<sub>2</sub>)piridina preparado a partir de 3-bromo-2-fluoropiridina y etanol (1,1-d<sub>2</sub>).

Preparación de 2-(etoxi-d<sub>5</sub>)-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina

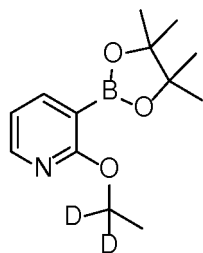


20 Una suspensión de 3-bromo-2-(etoxi-d<sub>5</sub>)piridina (152 mg, 0,73 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (242 mg, 0,95 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mg, 0,15 mmol) y KOAc (216 mg, 2,20 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se desgasificó burbujeando N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante aprox. 3 minutos después de lo cual se calentó a 110 °C durante 4,5 horas. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite que se enjuagó con acetato de etilo (2 x 10 ml). La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se llevó a acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución de heptano a acetato de etilo) suministró 2-(etoxi-d<sub>5</sub>)-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

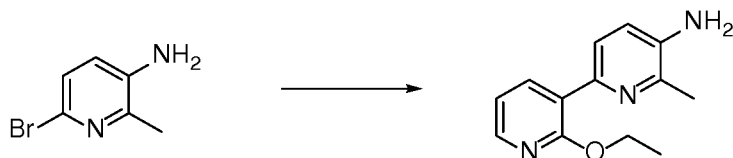


2-(etoxi-2,2,2-d<sub>3</sub>)-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina preparado a partir de 3-bromo-2-(etoxi-2,2,2-d<sub>3</sub>)piridina.



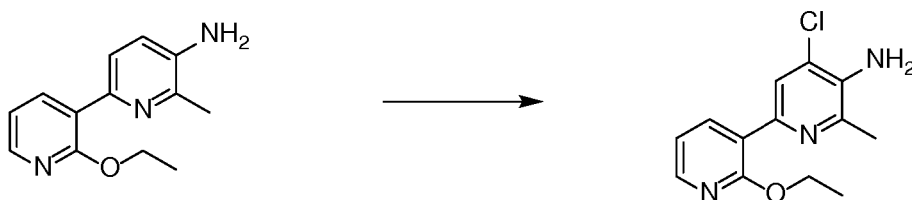
5 2-(etoxi-1,1-d<sub>2</sub>)-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina preparado a partir de 3-bromo-2-(etoxi-1,1-d<sub>2</sub>)piridina.

Preparación de 2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina



10 Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de una mezcla de 6-bromo-2-metilpiridin-3-amina (2,5 g, 13,4 mmol), 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (5,0 g, 20,1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,18 g, 2,67 mmol) y carbonato de potasio (3,69 g, 26,7 mmol) en 1,4-dioxano (126 ml) y agua (12 ml) durante 10 minutos. Se insertó un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 2,5 horas bajo una atmósfera inerte, después de lo cual se eliminó la mayor parte del disolvente al vacío. El residuo obtenido se llevó a acetato de etilo (150 ml) y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite que se enjuagó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La concentración y purificación por  
15 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con heptano a heptano/diclorometano (1:1) a heptano/diclorometano/acetato de etilo (1:1:1,5)) suministró 2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina.

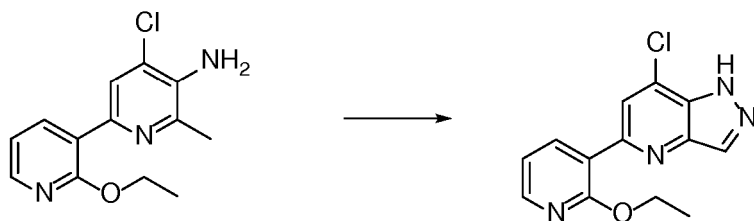
Preparación de 4-cloro-2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina



20 Una solución de 2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina (7,40 g, 22,6 mmol) y N-cloro succinimida (3,77 g, 28,2 mmol) en NMP (104 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo una atmósfera inerte. Un condensador de reflujo se insertó y la solución se calentó a 80 °C durante 3,5 horas después de lo cual se dejó a temperatura ambiente alcance y se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 200 ml).

25 Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 4-cloro-2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina.

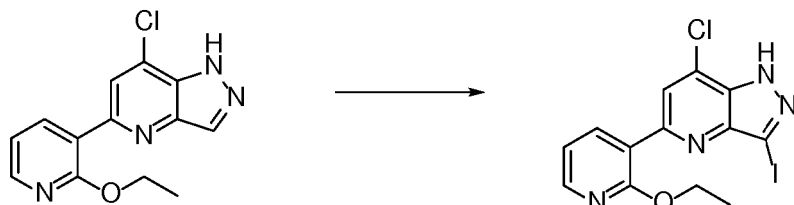
Preparación de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



5 Una suspensión de 4-cloro-2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina (4,01 g, 12,2 mmol) y acetato de potasio (2,98 g, 30,4 mmol) en tolueno (84 ml) y ácido acético (28 ml) se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 5 minutos bajo una atmósfera inerte. Se añadió nitrito de isopentilo (2,71 g, 23,11 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar a la temperatura del baño de hielo durante 10 minutos, se insertó un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a 35 °C durante 2,5 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (350 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 250 ml), salmuera (200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida

sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

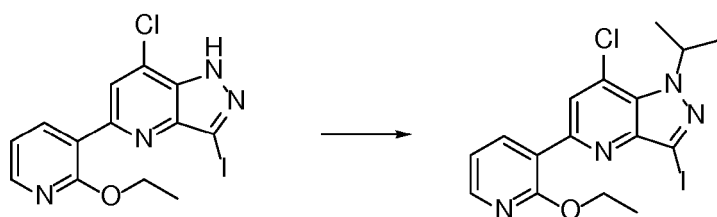
10 Preparación de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



15 Una solución de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,0 g, 3,64 mmol) y *N*-yodo succinimida (1,11 g, 4,91 mmol) en DMF (50,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo una atmósfera inerte, después de lo cual se insertó un condensador de reflujo y la agitación continuó a 35 °C durante 11 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo (350 ml) y se lavó con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 % (100 ml), solución acuosa ½ saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 150 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró

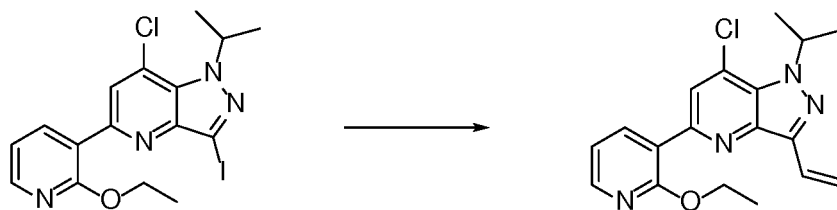
para proporcionar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina que se usó sin purificación adicional.

Preparación de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



20 Se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,59 g, 7,86 mmol) en THF (3,0 ml) a una solución helada de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,0 g, 2,25 mmol), isopropanol (0,60 ml, 7,86 mmol) y trifenilfosfina (2,06 g, 7,86 mmol) en THF (25 ml) bajo una atmósfera inerte. Después de agitar a la temperatura del baño de hielo durante 0,5 horas, se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente y la agitación continuó durante 4,5 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución de heptano a acetato de etilo) suministró 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

Preparación de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-vinil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



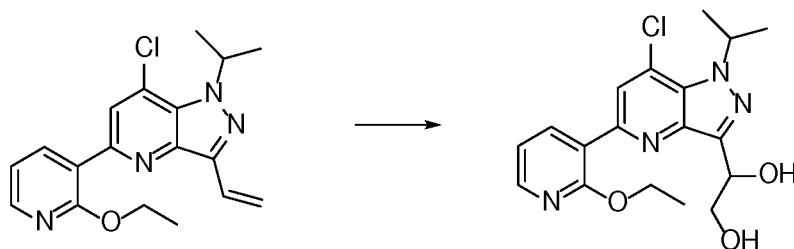
5

Se burbujeó  $N_2$  a través de una suspensión de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (10 mg, 0,023 mmol), tributil(vinil)estannano (9,9  $\mu$ l, 0,034 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4 mg, 5,7  $\mu$ mol) en 1,4-dioxano (0,30 ml) durante 2 minutos. La mezcla se agitó a 105 °C durante 6,5 horas, después de lo cual se añadió tributil(vinil)estannano (5,0  $\mu$ l, 0,017 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,6 mg, 2,3  $\mu$ mol) y 1,4-dioxano (0,15 ml) adicionales. La mezcla se desgasificó burbujeando  $N_2$  durante 2 minutos y se recalentó a 105 °C durante 5 horas. La mayor parte del

10

Disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ( $Na_2SO_4$ ). La concentración al vacío suministró un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución de heptano a acetato de etilo) para suministrar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-vinil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

Preparación de 1-(7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-il)etano-1,2-diol

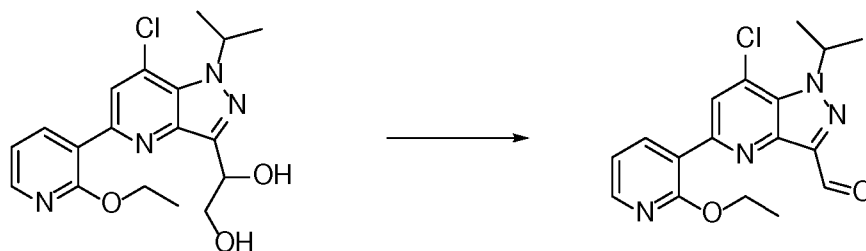


15

Una mezcla de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-vinil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (10 mg, 0,03 mmol), tetraóxido de osmio (como un 2,5 % en peso en 2-metil-2-propanol) (37  $\mu$ l, 2,9  $\mu$ mol), *N*-metilmorfolina (como una solución acuosa al 50 %) (14 mg, 0,06 mmol) en THF (0,29 ml) y agua (0,10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se inactivó a temperatura ambiente con solución acuosa al 10 % de  $Na_2S_2O_3$  (0,2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, se diluyó con salmuera (0,3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para suministrar 1-(7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-vinil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-il)etano-1,2-diol bruto, que se usó sin purificación adicional.

20

Preparación de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-3-carbaldehído



25

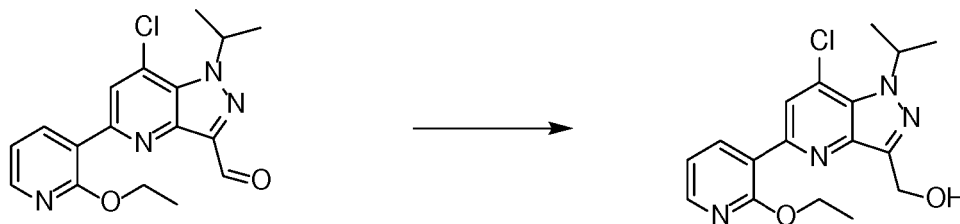
Una mezcla de 1-(7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-il)etano-1,2-diol (9,0 mg, 0,024 mmol) y peryodato de sodio (7,7 mg, 0,04 mmol) en THF (0,25 ml) y agua (55  $\mu$ l) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, después de lo cual se añadió peryodato de sodio (10,0 mg, 0,05 mmol) y 3 gotas de agua. Después de agitar durante 15 minutos más, la suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se agitó durante 3 minutos.

30

La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite que se enjuagó con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para suministrar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-3-carbaldehído que se usó sin purificación adicional.

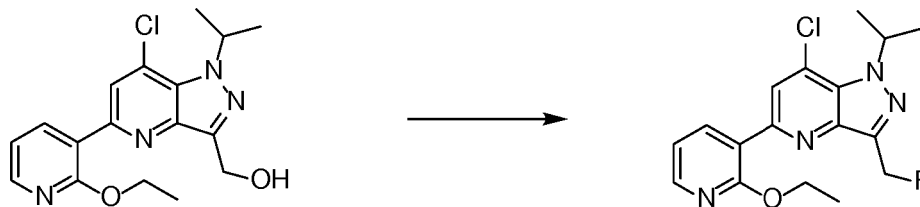
Preparación de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-3-il)metanol





Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (2,0 mg, 0,05 mmol) a una solución enfriada con hielo de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-3-carbaldehído (4,0 mg, 0,01 mmol) en metanol (0,1 ml) bajo una atmósfera inerte. Después de agitar durante 5 minutos a la temperatura del baño de hielo, la solución resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y la agitación continuó durante 1 hora. Se volvió a enfriar a la temperatura del baño de hielo y se inactivó con unas pocas gotas de agua. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-3-ol metanol.

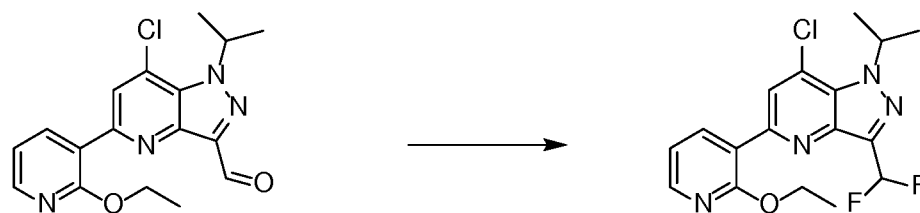
Preparación de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (5  $\mu\text{l}$ , 0,04 mmol) a una solución enfriada con hielo de (7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-3-ol) metanol (4,0 mg, 0,01 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (0,2 ml). El vial de reacción se tapó y la solución se agitó a 0 °C durante 5 minutos, después de lo cual se retiró el baño de enfriamiento y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 12 horas.

La solución se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 15 ml), salmuera (10 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

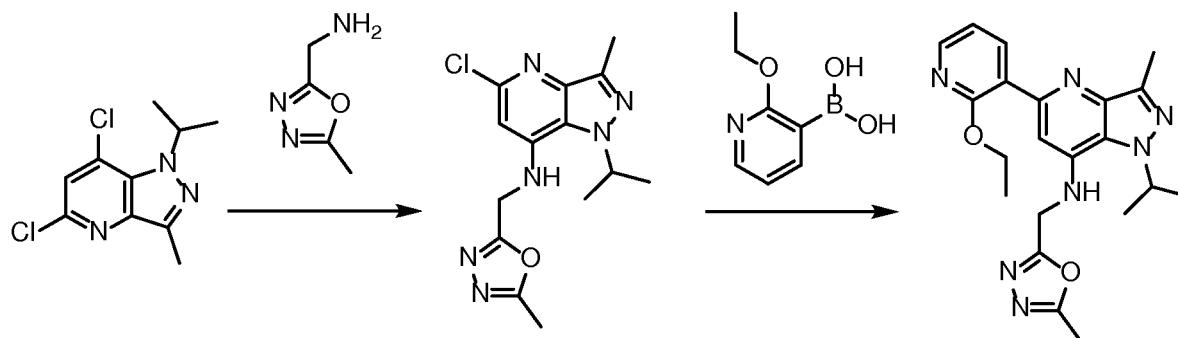
Preparación de 7-cloro-3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



Una solución de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-3-carbaldehído (5,0 mg, 0,01 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (10  $\mu\text{l}$ , 0,08 mmol) en diclorometano (0,15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas, bajo una atmósfera inerte. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 7-cloro-3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

**Ejemplo 1:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



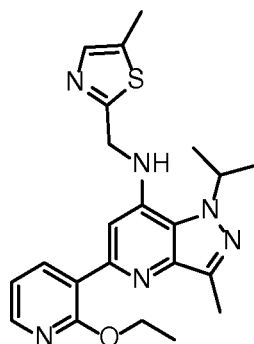
5 A una solución de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (100 mg, 0,41 mmol) en NMP (2 ml) se añadió CsF (187 mg, 1,23 mmol, 45  $\mu$ l) y clorhidrato de (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanamina (74 mg, 0,49 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por HPLC preparativa para dar 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg).

10 A una solución de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg, 70  $\mu$ mol) y ácido (2-etoxipiridin-3-il)borónico (21 mg, 0,13 mmol) en dioxano (2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,7 ml) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57 mg, 175  $\mu$ mol) y Pd(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 14  $\mu$ mol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 minutos, a continuación se agitó a 100 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por TLC preparativa con diclorometano:metanol = 20:1 dos veces, y a continuación el producto bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (6,1 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz)  $\delta$  8,28-8,26 (m, 1*H*), 8,19-8,18 (m, 1*H*), 7,23 (s, 1*H*), 7,05- 7,02 (m, 1 H), 5,27 (brs, 1 H), 4,96-4,90 (m, 1 H), 4,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 2*H*), 4,53-4,48 (m, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,57 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 408,2 (MH<sup>+</sup>); *t*<sub>R</sub> = 2,08 minutos (procedimiento B).

20 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar:

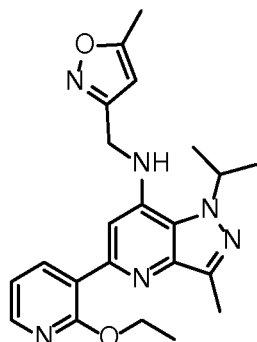
**Ejemplo 2:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-tiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de diclorhidrato de (5-metil-tiazol-2-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  8,21-8,14 (m, 2*H*), 7,42 (d, *J* = 1,4 Hz, 1*H*), 7,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,11-7,05 (m, 2*H*), 5,23 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 2*H*), 4,31 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 2,48 (s, 3*H*), 2,35 (s, 3*H*), 1,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 423 (MH<sup>+</sup>); *t*<sub>R</sub> = 0,61 minutos (procedimiento D).

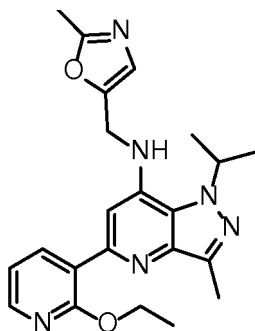
**Ejemplo 3:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-propil-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Preparado a partir de (5-metilisoxazol-3-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 500 MHz) δ 8,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1*H*), 8,29-8,17 (m, 1*H*), 7,29 (s, 1*H*), 7,04 (m, 1*H*), 6,07 (s, 1*H*), 5,19 (brs, 1*H*), 4,90 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1*H*), 4,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 4,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 2,67 (s, 3*H*), 2,47 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,1, 6*H*), 1,43 (q, *J* = 7,1 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 407,3 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,54 minutos (procedimiento E).

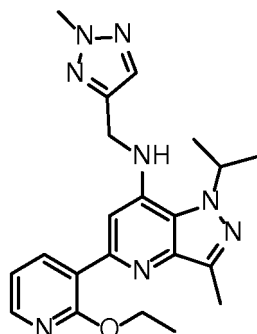
**Ejemplo 4:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de (2-metiloxazol-5-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,21-8,15 (m, 2*H*), 7,14 (s, 1*H*), 7,09 (dd, *J* = 7,3, 4,8 Hz, 1*H*), 6,90 (s, 1*H*), 6,82 (t, *J* = 5,7 Hz, 1*H*), 5,16 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1*H*), 4,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 2*H*), 4,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 2,47 (s, 3*H*), 2,37 (s, 3*H*), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,53 minutos (procedimiento D).

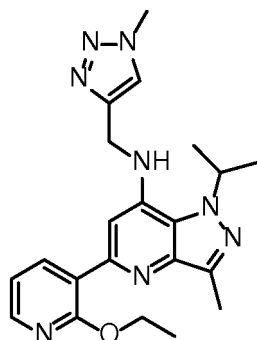
**Ejemplo 5:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



15 Preparado a partir de (2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,21-8,15 (m, 2*H*), 7,64 (s, 1*H*), 7,10-7,08 (m, 2*H*), 6,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 1*H*), 5,19 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1*H*), 4,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 2*H*), 4,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 4,11 (s, 3*H*), 2,48 (s, 3*H*), 1,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 6*H*), 1,28-1,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,55 minutos (procedimiento D).

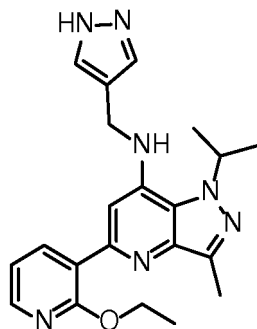
**Ejemplo 6:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de (1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,21-8,14 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,13(s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,18 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,3 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,45 minutos (procedimiento E).

**Ejemplo 7:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

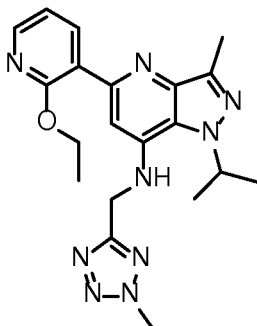


10 Preparado a partir de clorhidrato de (1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 4,76 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (brds, 1H), 4,46 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

. LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,50 minutos (procedimiento D).

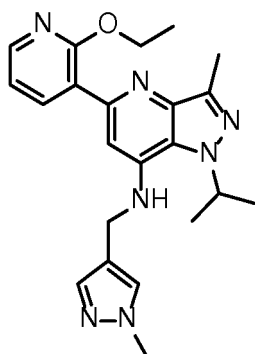
15 **Ejemplo 8:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 408,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,96 minutos (procedimiento C).

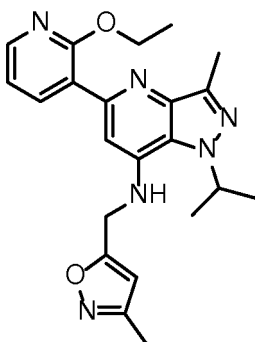
**Ejemplo 9:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,18-8,16 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,50 minutos (procedimiento B).

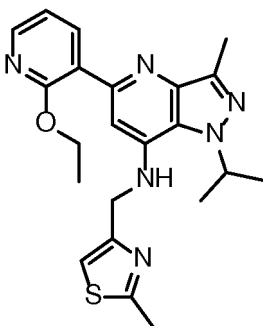
**Ejemplo 10:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-propilpirazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de (3-metilisoxazol-5-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

10 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04- 7,00 (m, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,87 (brs, 2H), 4,66-4,65 (m, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,05 minutos (procedimiento C).

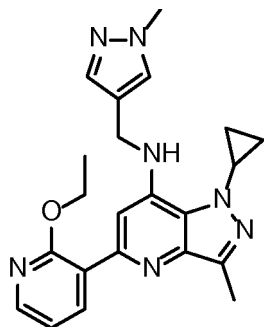
**Ejemplo 11:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



15 Preparado a partir de diclorhidrato de (2-metiltiazol-4-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

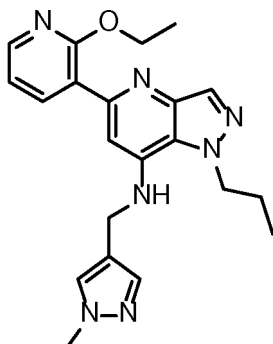
RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,26 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 5,40-5,27 (m, 1 H), 4,96-4,90 (m, 1 H), 4,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20 LC-MS (m/z) 423 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,90 minutos (procedimiento A).

**Ejemplo 12:** 1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

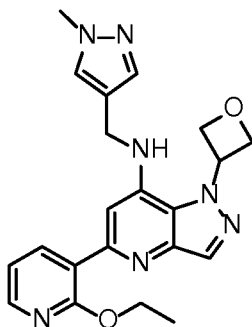
- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,26-8,23 (m, 1 H), 8,19-8,17 (m, 1*H*), 7,57 (s, 1*H*), 7,44 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,04-7,01 (m, 1 H), 5,64 (brs, 1 H), 4,50-4,45 (m, 2H), 4,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72-3,70 (m, 1 H), 2,61 (s, 3H), 1,46-1,38 (m, 5H), 1,16-1,11 (m, 2H). LC-MS (*m/z*) 404,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,88 minutos (procedimiento C).

**Ejemplo 13:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-propil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

- 10 Preparado a partir de diclorhidrato de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,16-8,11 (m, 2H), 8,04 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,37 (s, 1*H*), 7,17 (s, 1*H*), 6,97-6,94 (m, 1*H*), 4,42-4,32 (m, 7H), 3,86 (s, 3H), 1,85 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 392,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,87 minutos (procedimiento C).

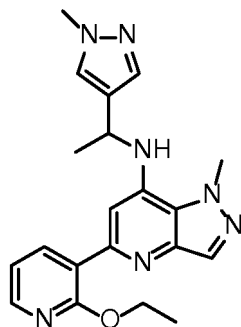
- 15 **Ejemplo 14:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 7-bromo-5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (metanol-*d*<sub>4</sub>, 600 MHz) δ 8,18-8,14 (m, 2H), 7,95 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1*H*), 7,62 (s, 1*H*), 7,51 (s, 1*H*), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,24-6,17 (m, 1 H), 5,24-5,18 (m, 2H), 5,15-5,08 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,41 minutos (procedimiento D).

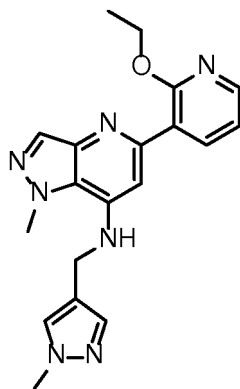
**Ejemplo 15:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-((1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (racémico);



Preparado a partir de 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-amina y 7-bromo-5-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

5 RMN 1*H* (cloroformo-*d*, 500 MHz)  $\delta$  8,24- 8,17 (m, 2H), 8,09 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,39 (s, 1*H*), 7,17(s, 1*H*), 7,03(dd, *J* = 7,3, 5,1 Hz, 1*H*), 4,84 (m, 1*H*), 4,73 (d, *J* = 5,9 Hz, 1*H*), 4,54 -4,37 (m, 2H), 4,35 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz 3H), 1,36 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 378,2 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,44 minutos (procedimiento D).

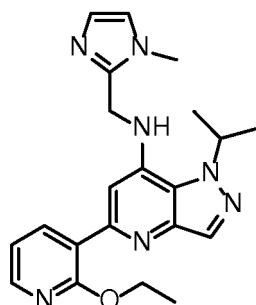
**Ejemplo 16:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina

RMN 1*H* (metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,15-8,14 (m, 1*H*), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,60 (s, 1*H*), 7,50 (s, 1 H), 7,038 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,46 (s, 2H), 4,40-4,34 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 364,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,71 minutos (procedimiento C).

**Ejemplo 17:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

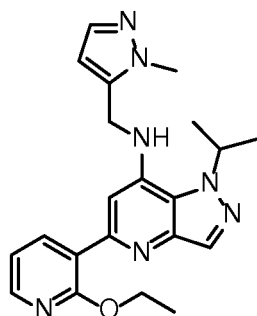


15

Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pimidazol-2-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN 1*H* (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$  8,19 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1*H*), 8,09-8,12 (m, 2H), 7,35 (s,1*H*), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 5,25 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1*H*), 4,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H),4,42 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,51 (d, *J*=6,4 Hz, 6H), 1,38(t, *J*=7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,35 minutos (procedimiento D).

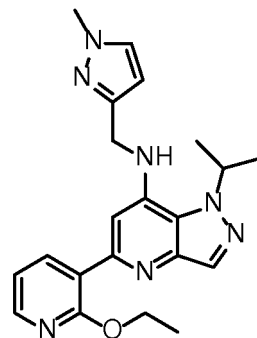
**Ejemplo 18:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Preparado a partir de diclorhidrato de (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,20-8,12 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,29 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH<sup>+</sup>); *t*<sub>R</sub> = 0,49 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 19:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



10

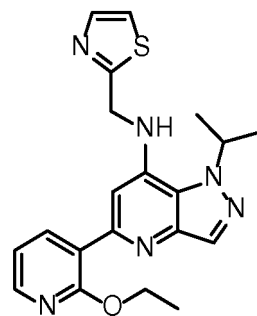
Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,19-8,13 (m, 2H), 8,09 (s, 1 H), 7,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,4, 4,8 Hz, 1 H), 6,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 6,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,27 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

15

LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH<sup>+</sup>); *t*<sub>R</sub> = 0,54 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 20:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(tiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



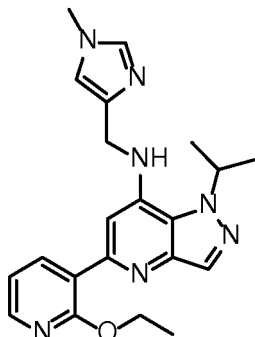
Preparado a partir de clorhidrato de tiazol-2-ilmetanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,18-8,13 (m, 3H), 7,78 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,9, 5,4 Hz, 1H), 5,32 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).



LC-MS (m/z) 395 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,54 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 21:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

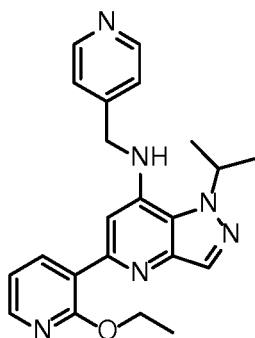


Preparado a partir de (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,19-8,13 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,76 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,25 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H),

1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,39 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 22:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(4-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

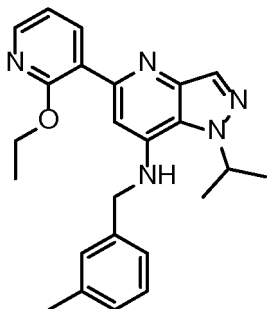


10 Preparado a partir de piridin-4-ilmetanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, 600 MHz) δ 8,52-8,48 (m, 2H), 8,11 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,28 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 389,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,38 minutos (procedimiento D).

15

**Ejemplo 23:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*m*-tolilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

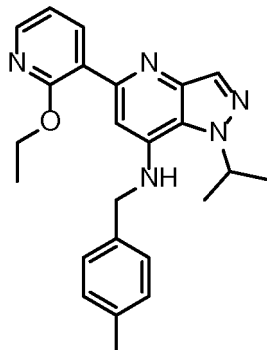


Preparado a partir de clorhidrato de *m*-tolilmetanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,22-8,17 (m, 3H), 7,33-7,19 (m, 5H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z)

402,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,57 minutos (procedimiento F).

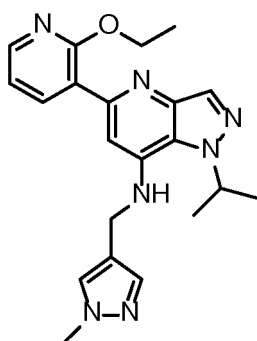
**Ejemplo 24:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*p*-tolilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de *p*-tolilmetanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,23-8,17 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 3H), 7,03-7,00 (m, 1 H), 4,89-4,74 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,42 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 402,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,17 minutos (procedimiento A).

**Ejemplo 25:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

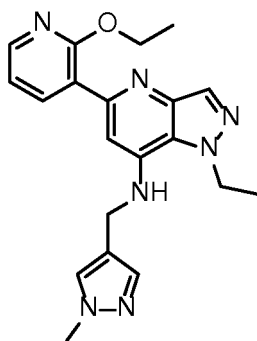


- 10 Preparado a partir de diclorhidrato de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,22-8,16 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z)

- 15 392,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,86 minutos (Procedimiento C).

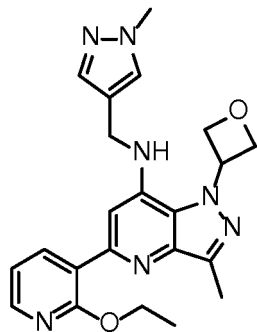
**Ejemplo 26:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-etil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,22-8,11 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 7H), 3,92 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,79 minutos (procedimiento G).

**Ejemplo 27:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



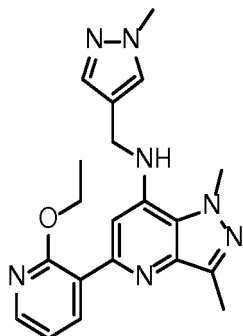
5

Preparado a partir de (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,30-8,28 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,55 (brs, 1H), 5,18-5,11 (m, 4H), 4,51-4,45 (m, 2H), 4,41 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,99 minutos (procedimiento B).

10

**Ejemplo 28:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



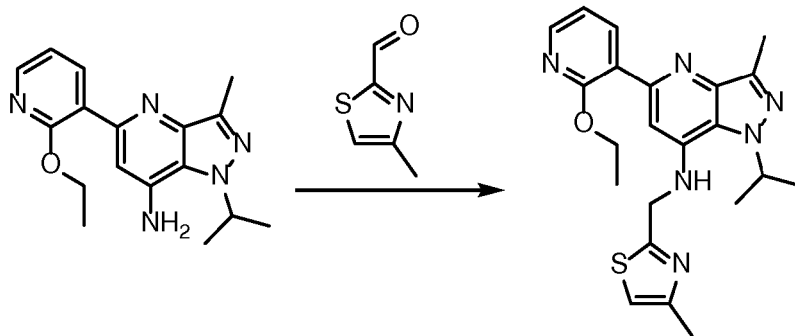
Preparado a partir de (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dicloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,63 (brs, 1H), 4,47 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z)

15

378,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,93 minutos (procedimiento B).

**Ejemplo 29:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;



20

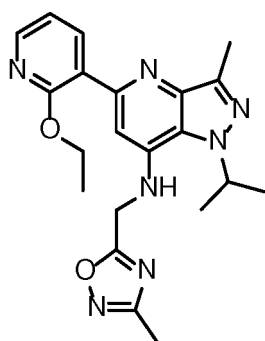
A una solución de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (50 mg, 0,16 mmol) en THF (3 ml) se añadió Ti (i-PrO)<sub>4</sub> (91 mg, 0,32 mmol, 95 μl) y 4-metil-1,2,4-oxazol-2-carbaldehído (41 mg, 0,32 mmol, 35 μl).

La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 0,80 mmol) a la mezcla lentamente y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió agua (2 ml) para inactivar la reacción, la mezcla resultante se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (20 ml x 2). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:1) seguido de purificación por HPLC preparativa para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (14 mg).

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,26-8,24 (m, 1*H*), 8,18-8,17 (m, 1*H*), 7,19 (s, 1*H*), 7,03- 7,00 (m, 1*H*), 6,87 (s, 1*H*), 5,01-4,95 (m, 1*H*), 4,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,47-4,42(q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,66 (s, 3*H*), 2,48 (s, 3*H*), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 423,0 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,92 minutos (procedimiento C).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar:

**Ejemplo 30:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

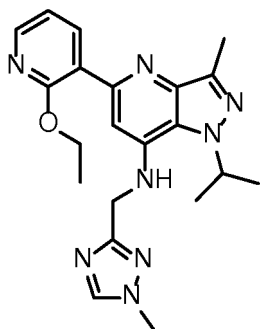


Preparado a partir de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1*H*), 8,19-8,18 (m, 1*H*), 7,17 (s, 1*H*), 7,05-7,02 (m, 1*H*), 4,95 (brs, 1*H*), 4,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,44 (s, 3*H*), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*)

408,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,31 minutos (procedimiento B).

**Ejemplo 31:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

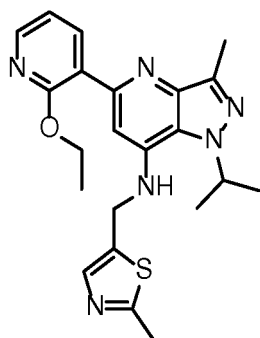


Preparado a partir de 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1*H*), 8,05 (s, 1*H*), 7,22 (s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1*H*), 5,50 (brs, 1*H*), 5,01-4,96 (m, 1*H*), 4,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 3,95 (s, 3*H*), 2,66 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 6*H*),

1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,87 minutos (procedimiento C).

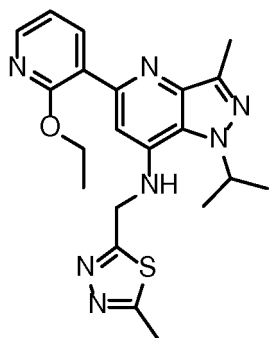
**Ejemplo 32:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de 2-metiltiazol-5-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,17-8,25 (m, 1*H*), 8,19-8,18 (m, 1*H*), 7,62 (s, 1*H*), 7,26 (s, 1*H*) 7,05-7,02 (m, 1 H), 4,83-4,80 (m, 1 H), 4,70 (s, 2H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 423 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,80 minutos (procedimiento A).

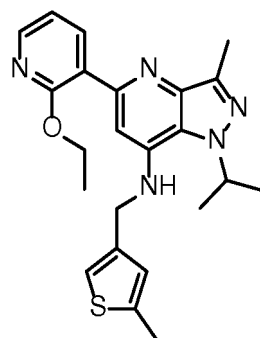
**Ejemplo 33:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Preparado a partir de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,32-8,29 (m, 1*H*), 8,22-8,20 (m, 1*H*), 7,30 (s, 1*H*), 7,07- 7,04 (m, 1 H), 5,51 (brs, 1 H), 4,97 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,57-4,48 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 424 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 2,14 minutos (procedimiento B).

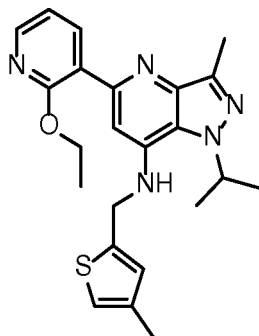
**Ejemplo 34:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



15 Preparado a partir de 5-metiltiofeno-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28-8,26 (m, 1*H*), 8,18-8,17 (m, 1*H*), 7,22 (s, 1*H*), 7,04- 7,01 (m, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 4,84-4,77 (m, 1 H), 4,66 (brs, 1 H), 4,48-4,43 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 422 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 2,21 minutos (procedimiento H).

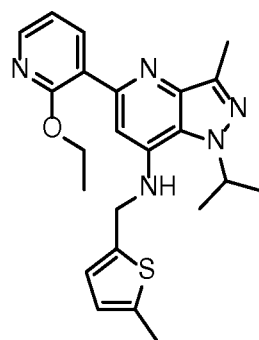
**Ejemplo 35:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Preparado a partir de 4-metiltiofeno-2-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina.

- 5 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,27 (dd,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, 1H), 8,18 (dd,  $J = 4,8, 2,0$  Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,72 (brs, 1H), 4,66-4,65 (m, 2H), 4,47 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,78$  minutos (procedimiento I).

**Ejemplo 36:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;

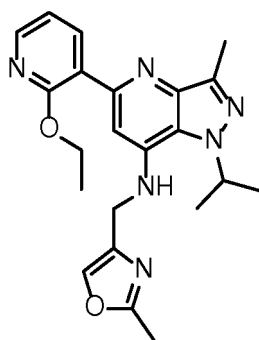


- 10 Preparado a partir de 5-metiltiofeno-2-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina.

RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,28-8,25 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,67-6,66 (s, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,72 (brs, 1H), 4,63-4,62 (m, 2H), 4,48 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,62 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H),

- 15 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,78$  minutos (procedimiento I).

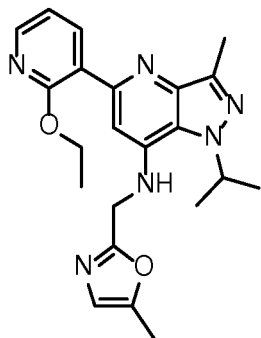
**Ejemplo 37:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;



Preparado a partir de 2-metiloxazol-4-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina.

- 20 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,26-8,24 (m, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,01 (brs, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 2H), 4,39 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,62 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,38 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 ( $MH^+$ );  $t_R = 2,03$  minutos (procedimiento C).

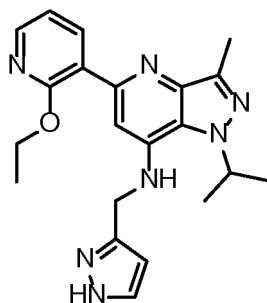
**Ejemplo 38:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-propilpirazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Preparado a partir de 5-metiloxazol-2-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27-8,25 (m, 1*H*), 8,19-8,17 (m, 1*H*), 7,17(s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1*H*), 6,75 (s, 1*H*), 5,41 (brs, 1*H*), 4,99-4,95 (m, 1*H*), 4,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,35 (s, 3*H*), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (m/z) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,06 minutos (procedimiento C).

**Ejemplo 39:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

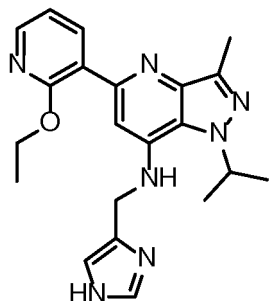


- 10 Preparado a partir de 1*H*-pirazol-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,25-8,23 (m, 1*H*), 8,18-8,16 (m, 1*H*), 7,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1*H*), 7,19(s, 1*H*), 7,03-7,00 (m, 1*H*), 6,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1*H*), 5,31 (brs, 1*H*), 4,93-4,87 (m, 1*H*), 4,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,50-4,45 (m, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (m/z) 392,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,92 minutos (procedimiento C).

15

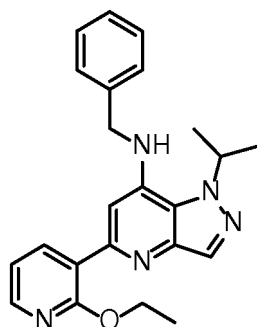
**Ejemplo 40:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado a partir de 1*H*-imidazol-4-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,24-8,22 (m, 1*H*), 8,17-8,15 (m, 1*H*), 7,65(m, 1*H*), 7,19 (m, 1*H*), 7,03-7,00 (m, 2*H*), 5,27 (brs, 1*H*), 4,92-4,86 (m, 1*H*), 4,49-4,44 (m, 4*H*), 2,64 (s, 3*H*), 1,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (m/z) 392,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,52 minutos (procedimiento C).

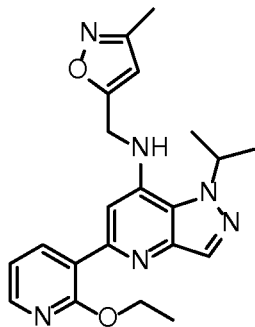
**Ejemplo 41:** *N*-benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.



Preparado a partir de benzaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,16-8,07 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 7,0 Hz, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,34 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,56-1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 388 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,66 minutos (procedimiento D).

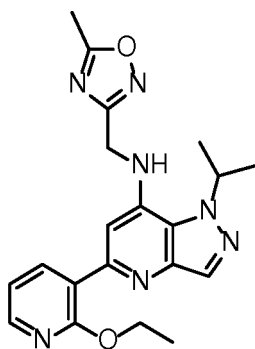
**Ejemplo 42:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



10 Preparado a partir de 3-metilisoxazol-5-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,25-8,17 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,31 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 393,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,55 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 43:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

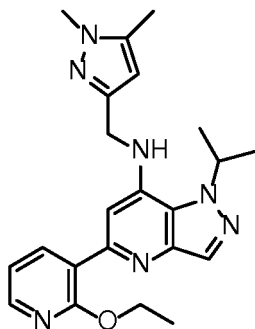


15 Preparado a partir de 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,20-8,10 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,26 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 394 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,54 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 44:** *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

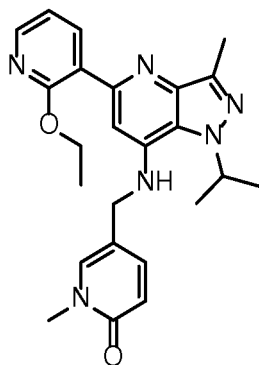




Preparado a partir de 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

5 RMN <sup>1</sup>H (metanol-*d*<sub>4</sub>, 600 MHz) δ 8,17 (dd, *J* = 5,0, 2,0 Hz, 1*H*), 8,04 (s, 1*H*), 7,94 (dd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1*H*), 7,07 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1*H*), 6,98 (s, 1*H*), 6,07 (s, 1*H*), 5,22 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1*H*), 4,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 2*H*), 4,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 3,75 (s, 3*H*), 2,26 (s, 3*H*), 1,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 6*H*), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,60 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 45:** 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona

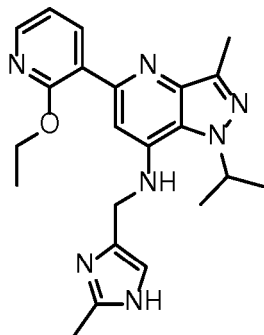


10

Preparado a partir de 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

15 RMN <sup>1</sup>H cloroformo-*d*, 400 MHz) 8,28-8,26 (m, 1*H*), 8,19-8,18 (m, 1*H*), 7,44-7,42 (m, 1*H*), 7,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 7,19 (s, 1*H*), 7,05-7,02 (m, 1*H*), 6,66 (d, *J* = 9,6 Hz, 1*H*), 4,82-4,76 (m, 1*H*), 4,56 (brs, 1*H*), 4,47-4,42 (m, 2*H*), 4,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 3,56 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,86 min. (procedimiento C).

**Ejemplo 46:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((2-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



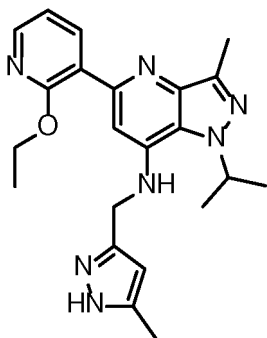
20

Preparado a partir de 2-metil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,25-8,23 (m, 1*H*), 8,17-8,15 (m, 1*H*), 7,19 (s, 1*H*), 7,02- 6,99 (m, 1*H*), 6,89 (s, 1

H), 5,19 (brs, 1 H), 4,90-4,85 (m, 1 H), 4,49-4,41 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,61 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,60 min. (procedimiento C).

**Ejemplo 47:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



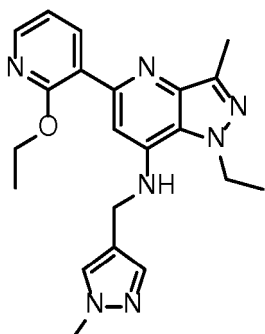
5

Preparado a partir de 5-metil-1*H*-pirazol-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN 1*H* (cloroformo-*d*, 400 MHz)  $\delta$  8,27-8,25 (m, 1*H*), 8,19-8,17 (m, 1*H*), 7,20 (s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1*H*), 6,08 (s, 1*H*), 5,29 (brs, 1*H*), 4,94-4,87 (m, 1*H*), 4,51-4,46 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,63 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,42 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,90 min. (procedimiento B).

10

**Ejemplo 48:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-etil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

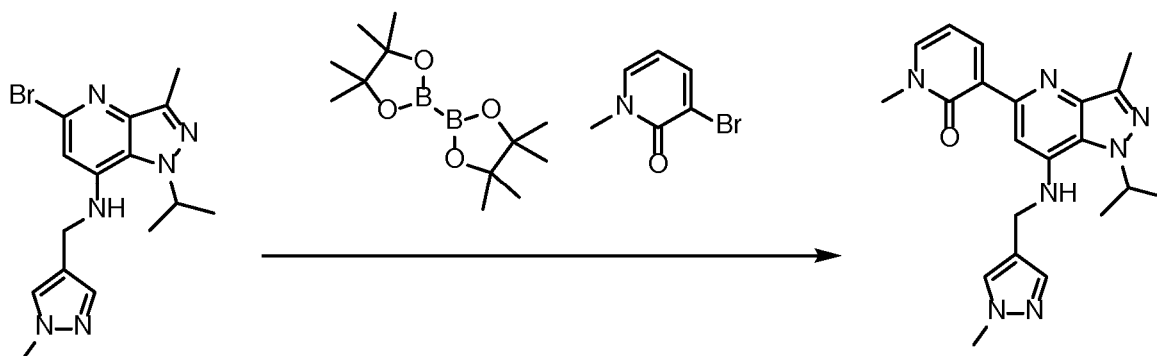


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1 a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN 1*H* (cloroformo-*d*, 400 MHz)  $\delta$  8,28-8,26 (m, 1*H*), 8,19-8,17 (m, 1*H*), 7,56 (s, 1*H*), 7,43 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,04-7,01 (m, 1 H), 4,53 (brs, 1 H), 4,50-4,45 (m, 4H), 4,40 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,47 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS: LC-MS (m/z) 392,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,72 min. (procedimiento F).

15

**Ejemplo 49:** 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona



20

Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-7-amina (60 mg,

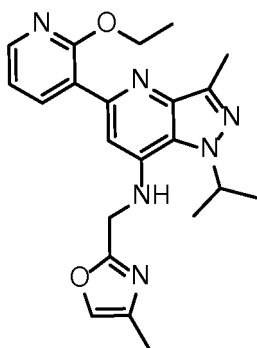
0,17 mmol), 3-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (62 mg, 0,33 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (24 mg, 33  $\mu$ mol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (108 mg, 0,33 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (84 mg, 0,33 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó con N<sub>2</sub> 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas.

5 A continuación se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró.

El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona.

10 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz)  $\delta$  8,45-8,42 (m, 1*H*), 7,82-7,80 (m, 1*H*), 7,56-7,54 (m, 2*H*), 7,44-7,43 (m, 1*H*), 6,43-6,41 (m, 1*H*), 4,84-4,82 (m, 1*H*), 4,48 (s, 2*H*), 3,92 (s, 3*H*), 3,68 (s, 3*H*), 2,63 (s, 3*H*), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6*H*). LC-MS (m/z) 392,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,76 min. (procedimiento B).

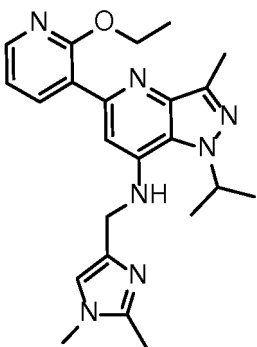
**Ejemplo 50:** 2,2,2 trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-metiloxazol-2-carbaldehído.

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$  8,37 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1*H*), 8,03 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1*H*), 7,81 (s, 1*H*), 7,22 (dd, *J* = 7,5, 4,9 Hz, 1*H*), 7,11 (s, 1*H*), 6,64 (bds, 1*H*), 5,29 (p, *J* = 6,3 Hz, 1*H*), 4,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 2*H*), 4,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 2,54 (s, 3*H*), 2,03 (s, 3*H*), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6*H*), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (m/z) 407,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,52 minutos (procedimiento E).

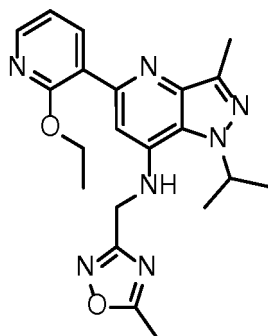
**Ejemplo 51:** 2,2,2 trifluoroacetato de *N*-((1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



25 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,2-dimetilimidazol-4-carbaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz):  $\delta$  8,35 (s, 1*H*), 8,05 (s, 1*H*), 7,61 (s, 1*H*), 7,23-7,17 (m, 1*H*), 7,09 (s, 1*H*), 6,66 (bds, 1*H*), 5,30 (m, 1*H*), 4,85 (m, 2*H*), 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 3,77 (s, 3*H*), 2,58 (s, 3*H*), 2,53 (s, 3*H*), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6*H*), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (m/z) 420,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,33 minutos (procedimiento E).

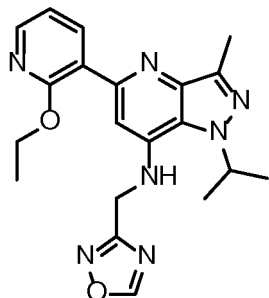
**Ejemplo 52:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27-8,25 (m, 1*H*), 8,19-8,18 (m, 1*H*), 7,23 (s, 1*H*), 7,04- 7,01 (m, 1 *H*), 5,23 (brs, 1 *H*), 4,94-4,91 (m, 1 *H*), 4,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 4,52-4,47 (m, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,64 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 408,4 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,49 minutos (procedimiento E).

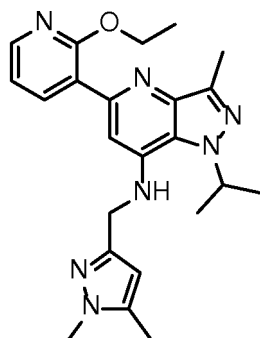
**Ejemplo 53:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,78 (s, 1*H*), 8,27-8,25 (m, 1*H*), 8,19-8,17 (m, 1*H*), 7,25 (s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1 *H*), 5,25 (brs, 1 *H*), 4,96-4,90 (m, 1 *H*), 4,74 (d, *J* = 4,4 Hz, 2*H*), 4,52-4,47 (m, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 394,4 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,47 minutos (procedimiento E).

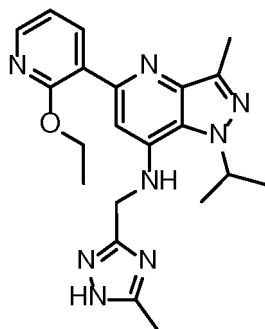
**Ejemplo 54:** *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,5-dimetilpirazol-3-carbaldehído.

20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1 *H*), 7,18 (s, 1 *H*), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1 *H*), 6,03 (s, 1*H*), 5,29 (brs, 1 *H*), 4,95-4,88 (m, 1 *H*), 4,51-4,44 (m, 4*H*), 3,79 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,29 (s, 3*H*), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 6*H*), 1,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 420,4 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,53 minutos (procedimiento E).

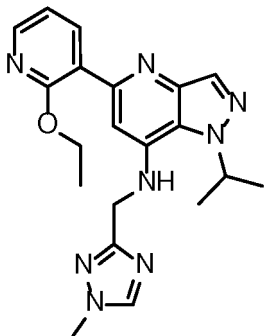
**Ejemplo 55:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

5 RMN  $^1\text{H}$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,23 (dd,  $J = 2,0, 7,6$  Hz, 1H), 8,17 (dd,  $J = 2,0, 5,2$  Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (dd,  $J = 5,2, 7,6$  Hz, 1H), 5,70 (brs, 1H), 5,00 (brs, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,48 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,65 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,43 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 ( $\text{MH}^+$ );  $t_{\text{R}} = 1,86$  minutos (procedimiento C).

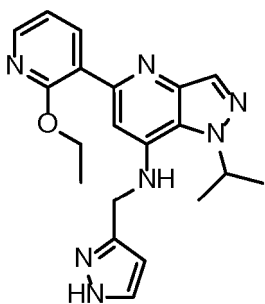
**Ejemplo 56:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1-metil-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN  $^1\text{H}$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,24-8,17 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,61 (brs, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,60 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,50 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,70 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,46 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 393,4 ( $\text{MH}^+$ );  $t_{\text{R}} = 0,41$  minutos (procedimiento E).

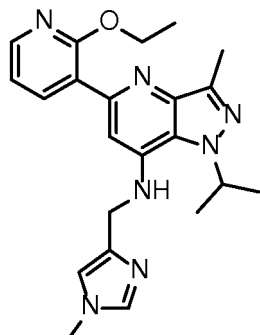
**Ejemplo 57:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1H-pirazol-3-carbaldehído.

20 RMN  $^1\text{H}$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,23 - 8,17 (m, 3H), 7,61 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,38 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 5,46 (brs, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 4,59 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,49 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,67 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,43 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378,3 ( $\text{MH}^+$ );  $t_{\text{R}} = 0,43$  minutos (procedimiento E).

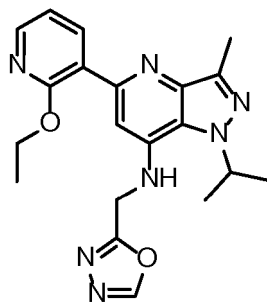
**Ejemplo 58:** 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-metanamina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (bds, 1H), 8,39 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,29 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,34 minutos (procedimiento E).

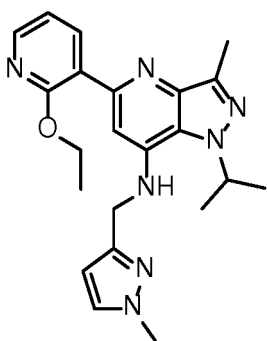
**Ejemplo 59:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y bromhidrato de (1,3,4-oxadiazol-2-il)-metanamina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,42-8,37 (m, 2H), 8,24-8,22 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 394,3 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,61 minutos (procedimiento E).

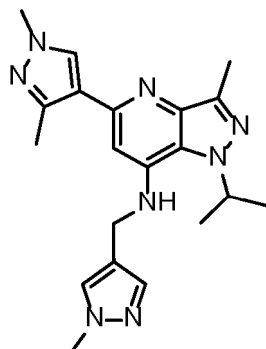
- 15 **Ejemplo 60:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanamina.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,25 (brs, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,50 minutos (procedimiento E).

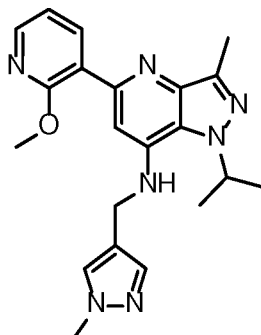
**Ejemplo 61:** 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo.

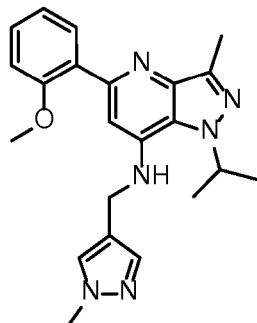
- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1 H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,74-4,67 (m, 1 H), 4,54 (brs, 1 H), 4,37 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 379,4 (MH<sup>+</sup>); *t*<sub>R</sub> = 0,38 minutos (procedimiento E).

**Ejemplo 62:** 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



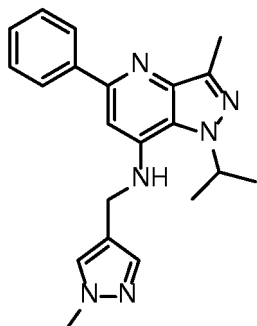
- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-metoxi-3-piridil)borónico.
- RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,21-8,17 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 4,79-4,73 (m, 1 H), 4,57 (brs, 1 H), 4,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 392,4 (MH<sup>+</sup>); *t*<sub>R</sub> = 0,43 minutos (procedimiento E).

- 15 **Ejemplo 63:** 1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



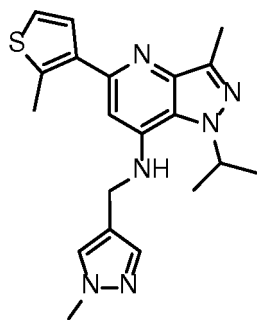
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-metoxifenil)borónico.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,74 (dd, *J* = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1 H), 4,82-4,72 (m, 1 H), 4,53 (brs, 1 H), 4,36 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 391,1 (MH<sup>+</sup>); *t*<sub>R</sub> = 0,47 minutos (procedimiento E).

**Ejemplo 64:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido fenilborónico.

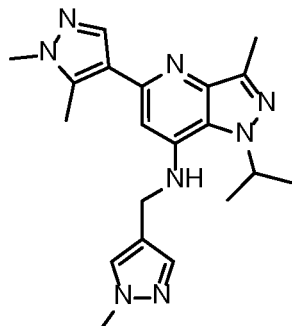
- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,00-7,99 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,79-4,69 (m, 1 H), 4,56 (brs, 1 H), 4,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 361,3 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,45 minutos (procedimiento E).

**Ejemplo 65:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, *J*<sub>HH</sub> = 4,8 Hz 1H), 7,08 (d, *J*<sub>HH</sub> = 5,2 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,77-4,72 (m, 1 H), 4,57 (brs, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 381,0 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,06 minutos (procedimiento F).

- 15 **Ejemplo 66:** 5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

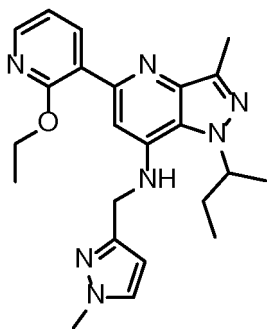


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,74 (s, 1 H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 1 H), 6,57 (brs, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,13-5,07 (m, 1 H), 4,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 379,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,38 minutos (procedimiento E).



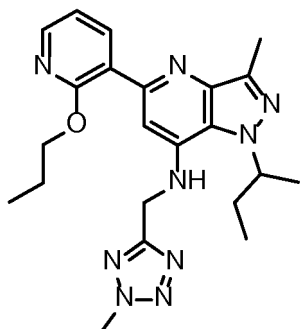
**Ejemplo 67:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



5 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanamina.

10 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1*H*), 8,17 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1*H*), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 7,21 (s, 1*H*), 7,02 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1*H*), 6,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 5,24 (brs, 1*H*), 4,65-4,60 (m, 1*H*), 4,51-4,46 (m, 4*H*), 3,92 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,22-2,15 (m, 1*H*), 1,92-1,85 (m, 1*H*), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 3*H*), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 0,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,87 (procedimiento A).

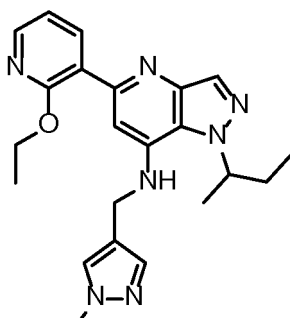
**Ejemplo 68:** 3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metanamina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 7,50, 1,98 Hz, 1*H*), 8,19 (dd, *J* = 5,07, 1,98 Hz, 1*H*), 7,25 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 7,39, 4,96 Hz, 1*H*), 5,29 (s, 1*H*), 4,78 (d, *J* = 5,07 Hz, 2*H*), 4,61-4,68 (m, 1*H*), 4,37-4,41 (m, 5*H*), 2,66 (s, 3*H*), 2,18 (s, 1*H*), 1,80-1,96 (m, 3*H*), 1,65 (d, *J* = 6,62 Hz, 3*H*), 1,06 (t, *J* = 7,39 Hz, 3*H*), 0,92 (t, *J* = 7,39 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 436,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,97 (procedimiento A).

20 **Ejemplo 69:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1

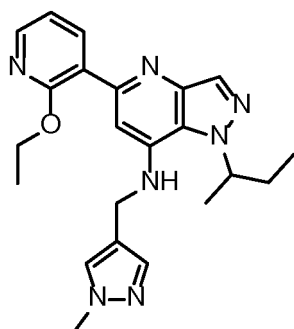


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,18-8,14 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 4H), 3,77 (s,

3H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: t<sub>R</sub> = 4,72 min, % de ee = 97,51 %. LC-MS (m/z) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,09 (procedimiento A).

**Ejemplo 70:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

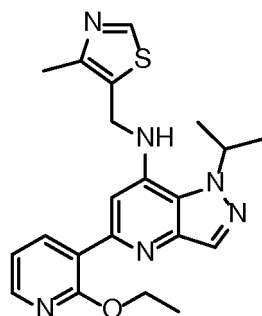


10

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina.

15 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,17-8,14 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,74-6,71 (m, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: t<sub>R</sub> = 4,48 min, % de ee = 95,47 %. LC-MS (m/z) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,01 (procedimiento A).

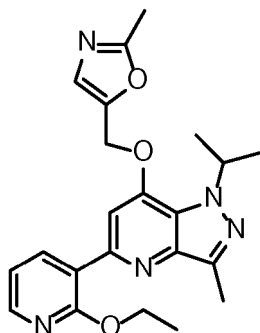
**Ejemplo 71:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y diclorhidrato de (4-metiltiazol-5-il)metanamina.

25 RMN <sup>1H</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,3, 4,7 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,26 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 409,5 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,51 (procedimiento D).

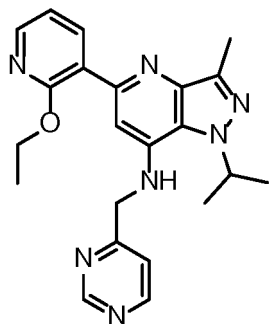
**Ejemplo 72:** 5-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]oximetil]-2-metil-oxazol



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y (2-metiloxazol-5-il)metanol.

5 RMN <sup>1H</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,24 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1*H*), 7,65 (s, 1*H*), 7,28 (s, 1*H*), 7,14 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1*H*), 5,45 (s, 2*H*), 5,11 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1*H*), 4,45 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 2,51 (s, 3*H*), 2,43 (s, 3*H*), 1,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 6*H*), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 408,6 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,64 (procedimiento D).

**Ejemplo 73:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

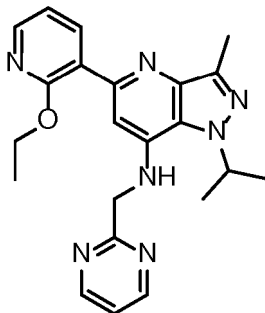


10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (pirimidin-4-il)metanamina.

RMN <sup>1H</sup> (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,28 (s, 1*H*), 8,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 1*H*), 8,27 (brd, *J* = 7,5 Hz, 1*H*), 8,19 (brd, *J* = 3,3 Hz, 1*H*), 7,45 (brs, 1*H*), 7,11 (s, 1*H*), 7,04 (dd, *J* = 5,0, 6,9 Hz, 1*H*), 6,30 (brs débil, 1*H*), 5,11 (m, 1*H*), 4,68 (m, 2*H*), 4,46 (d, *J* = 7,1 Hz, 2*H*), 2,68 (s, 3*H*).

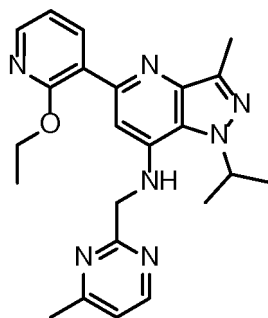
1,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 6*H*), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 404,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,89 (procedimiento C).

15 **Ejemplo 74:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



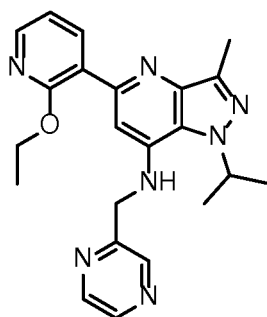
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (pirimidin-2-il)metanamina.

20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 8,28 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1*H*), 8,19 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1*H*), 7,34-7,31 (m, 1*H*), 7,19 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1*H*), 6,45 (brs, 1*H*), 5,17-5,10 (m, 1*H*), 4,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 2*H*), 4,50 (q, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 2,67 (s, 3*H*), 1,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 404 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,20 (procedimiento B).

**Ejemplo 75:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (4-metilpirimidin-2-il)metanamina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo d, 400 MHz) δ 8,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 7,2 Hz, 1H), 6,57 (brs, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 418,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,2 (procedimiento C).

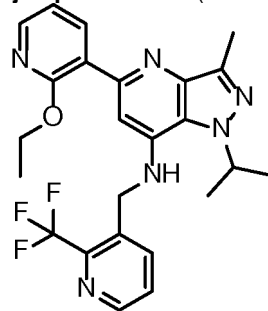
**Ejemplo 76:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

10

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (pirazin-2-il)metanamina.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,4, 8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,10 (brs, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,7 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z)

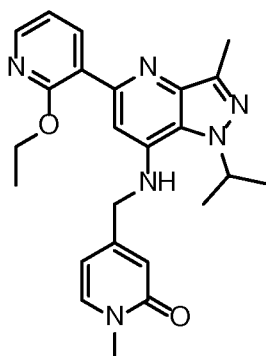
404,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,19 (procedimiento B).

**Ejemplo 77:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

20

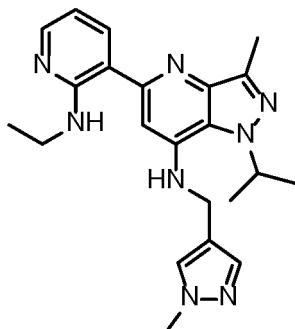
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-(trifluorometil)pirimidin-3-il)metanamina.

- RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,67-8,66 (m, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 4H), 4,34-4,29 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 471 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,1 (procedimiento A).

**Ejemplo 78:** 4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona

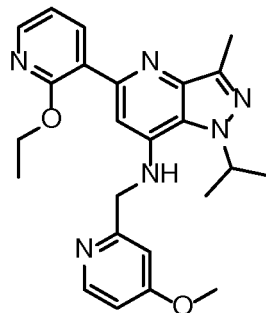
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y 4-(aminometil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,23 (dd, *J* = 1,6, 5,6 Hz, 1*H*), 8,16 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1*H*), 7,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 2*H*), 6,61 (s, 1*H*), 6,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1*H*), 4,89 (m, 1*H*), 4,44-4,39 (m, 4*H*), 3,54 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,88 (procedimiento B).

**Ejemplo 79:** 5-(2(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y *N*-etil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 9,34-9,27 (m, 1*H*), 8,16 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1*H*), 7,77 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1*H*), 7,57 (s, 1*H*), 7,42 (s, 1*H*), 6,80 (s, 1*H*), 6,58 (dd, *J* = 7,5, 4,9 Hz, 1*H*), 4,72 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1*H*), 4,57 (t *J* = 5,0 Hz, 1*H*), 4,41 (d, *J* = 4,7 Hz, 2*H*), 3,93 (s, 3*H*), 3,57 (qd, *J* = 7,2 4,6 Hz, 2*H*), 2,61 (s, 3*H*), 1,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 6*H*), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 405,6 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,45 minutos (procedimiento D)

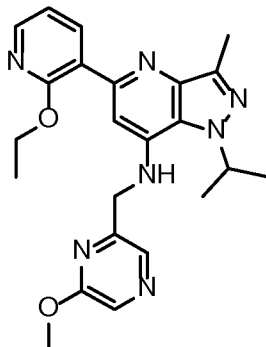
**Ejemplo 81:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

- 20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (4-metoxipiridin-2-il)metanamina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1*H*), 8,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1*H*), 8,18 (d, *J* = 4,4 Hz, 1*H*), 7,12(s,

1H), 7,03 (dd,  $J = 5,2, 6,8$  Hz, 1 H), 6,87-6,81 (m, 2H), 6,54-6,49 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,42 (t,  $J = 1,6$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,32 (procedimiento B).

**Ejemplo 82:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



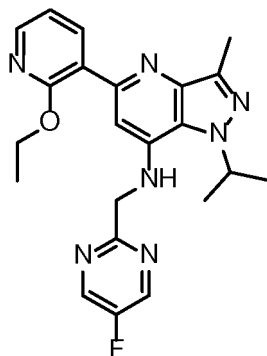
5

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y clorhidrato de (6-metoxipirazin-2-il)metanamina.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,25-8,27 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,18-8,19 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (dd,  $J = 5,2, 7,6$  Hz 1 H), 5,72-5,74 (m, 1 H), 4,99-5,06 (s, 1 H), 4,60 (d,  $J = 4,4$  Hz 2H), 4,45-4,51 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,67 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,42 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,86 (procedimiento A).

10

**Ejemplo 83:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

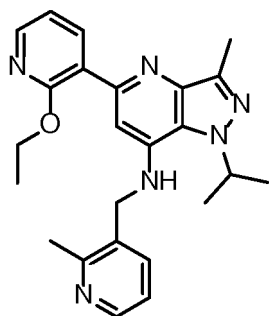


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (5-fluoropirimidin-2-il)metanamina.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,70 (s, 2H), 8,27 (dd,  $J = 2,0, 6,0$  Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,18(s, 1H), 7,04 (dd,  $J = 4,8, 7,2$  Hz, 1H), 6,25 (brs, 1 H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,75 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,50 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,71 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,46 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H) LC-MS (m/z) 422,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,2 (procedimiento C).

15

**Ejemplo 84:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

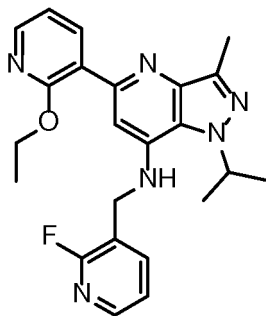


20

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-metilpiridin-3-il)metanamina.

RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  = 8,50 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 8,16 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,14(s, 1 H), 7,03-7,00 (m, 1 H), 4,83-4,78 (m, 1 H), 4,68 (brs, 1 H), 4,54 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,36 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 6H), 1,62 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 6H), 1,25 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H) LC-MS (m/z) 417,1 (MH $^+$ );  $t_R$  = 1,33 (procedimiento A).

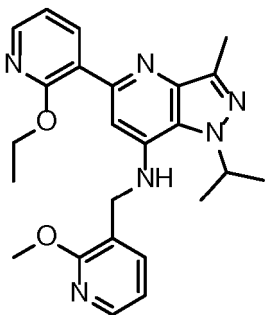
5 **Ejemplo 85:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-fluoropirimidin-3-il)metanamina.

10 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  8,26-8,14 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,13(s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,00-4,80 (m, 2H), 4,67-4,66 (m, 2H), 4,37 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 6H), 1,33 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H) LC-MS (m/z) 421,1 (MH $^+$ );  $t_R$  = 1,8 (procedimiento A).

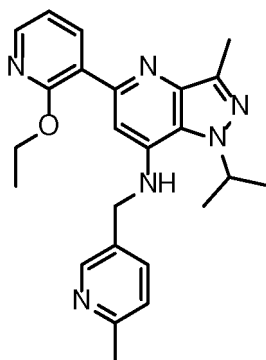
**Ejemplo 86:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-metoxipiridin-3-il)metanamina.

RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,26-8,23 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,15(s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,53-4,52 (m, 2H), 4,41 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 6H), 1,33 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H) cloroformo-d, 400 MHz). LC-MS (m/z) 433 (MH $^+$ );  $t_R$  = 2,04 (procedimiento A).

20 **Ejemplo 87:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

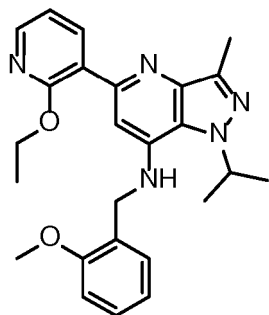


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-

metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (6- metilpiridin-3-il)metanamina RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz): δ = 8,60 (s, 1H), 8,25 (brd, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (brd, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,66 (brd, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,20 (brd, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,55 (br s,

2H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,36 (procedimiento A).

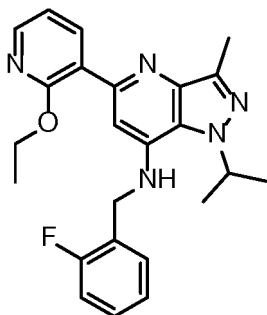
**Ejemplo 88:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-metoxifenil)metanamina.

10 RMN <sup>1H</sup> (400 MHz cloroformo-d,) δ = 8,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,18-8,13 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,03-6,94 (m, 3H), 5,08 (brs, 1 H), 4,89-4,81 (m, 1 H), 4,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,45 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 432,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,19 (procedimiento A).

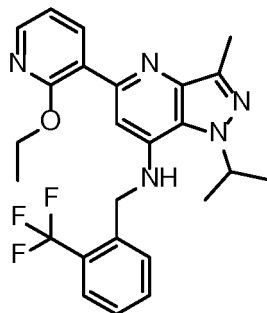
**Ejemplo 89:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-fluorofenil)metanamina.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,26-8,24 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,44 (br s, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,20 (s 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,03-7,02 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,65-4,64 (m, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,14 (procedimiento A)

20 **Ejemplo 90:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

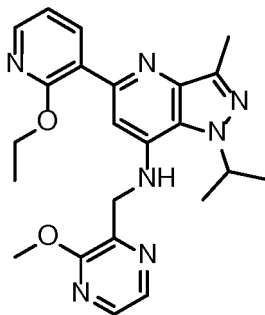




Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-trifluorometil)fenil)metanamina.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,34-8,22 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,82 (brs, 2H), 4,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 470 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,87 (procedimiento I)

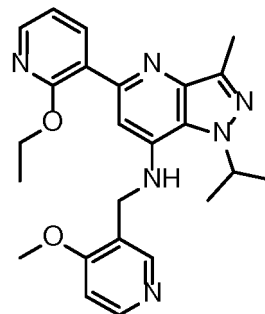
**Ejemplo 91:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y clorhidrato de (3-metoxipirazin-2-il)metanamina.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,34-8,32 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,53 (brs, 1H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,52 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,01 (procedimiento A).

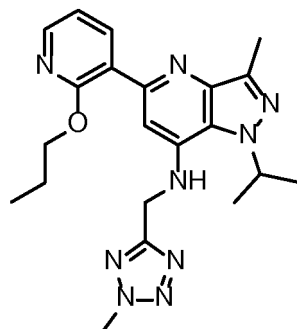
**Ejemplo 92:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (4-metoxi-3-piridil)metanamina.

20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ = 8,53-8,50 (m, 2H), 8,24 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,95 (brs, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,47 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,39 (procedimiento A).

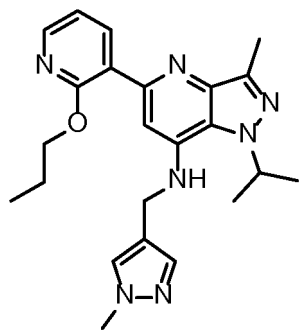
**Ejemplo 93:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-propoxi-3-piridil)borónico y (2-metil-2H-tetrazol-5-il)metanamina.

5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,26-8,19 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,48 (br. s, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,81 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 4,41-4,38 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 422,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,04 (procedimiento C).

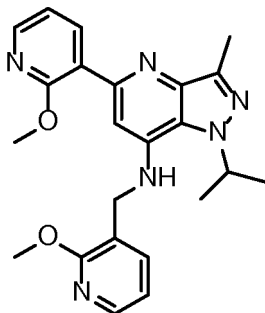
**Ejemplo 94:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, 2-propoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = ,0, 5,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 4,84-4,67 (m, 1H), 4,48 (brs, 1H), 4,40-4,33 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,59 (procedimiento D).

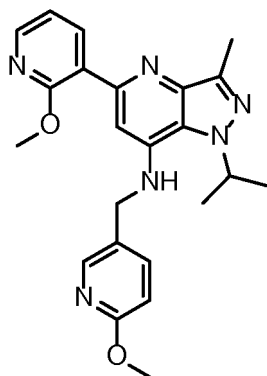
15 **Ejemplo 95:** 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico y (2-metoxipiridin-3-il)metanamina.

20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 419,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,82 (procedimiento A).

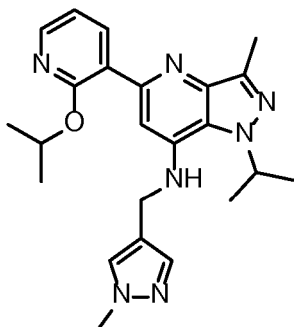
**Ejemplo 96:** 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico y (6-metoxi-3-piridil)metanamina.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1*H*), 8,16-8,21 (m, 2*H*), 7,67 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1 *H*), 7,02-7,07 (m, 2*H*), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 *H*), 4,76-4,82 (m, 1 *H*), 4,69 (brs, 1 *H*), 4,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 3,96 (s, 3*H*), 3,94 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 419 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,83 (procedimiento A).

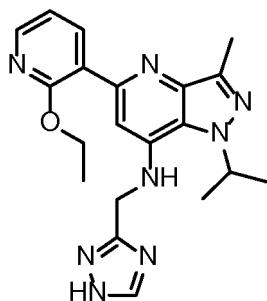
**Ejemplo 97:** 5-(2-isopropoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-etil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído.

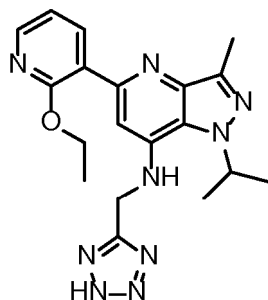
RMN <sup>1H</sup> (600 MHz, DMSO) δ 8,21-8,09 (m, 2*H*), 7,58 (d, *J* = 9,7 Hz, 1*H*), 7,38 (s, 1*H*), 7,08 (s, 1*H*), 7,06 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1*H*), 6,67 (t, *J* = 5,5 Hz, 1 *H*), 5,44-5,33 (m, 1*H*), 5,16 (dt, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 1 *H*), 4,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 2*H*), 3,76 (s, 3*H*), 2,46 (s, 3*H*), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 420,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,52 (procedimiento E).

15 **Ejemplo 98:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



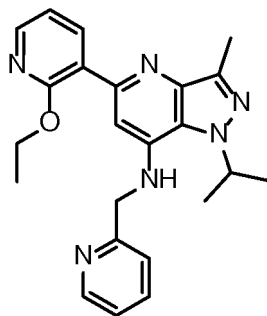
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,21-8,17 (m, 2*H*), 8,12 (s, 1*H*), 7,15 (s, 1*H*), 7,02-6,99 (m, 1*H*), 5,60 (brs, 1 *H*), 4,99-4,93 (m, 1*H*), 4,65 (s, 2*H*), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 393,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,3 (procedimiento C).

**Ejemplo 99:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

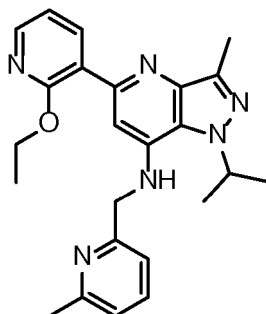
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2*H*-tetrazol-5-carbaldehído.

- 5 RMN <sup>1H</sup> (DMSO-d<sub>6</sub> 400 MHz): δ 8,17-8,13 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (brs, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,77 (procedimiento C).

**Ejemplo 100:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

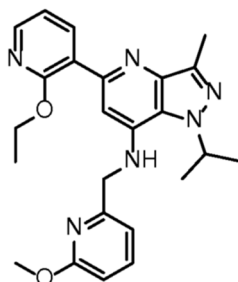
- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y picolinaldehído.

- 15 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,66-8,64 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,53 (brs, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 403,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,15 (procedimiento A).

**Ejemplo 101:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

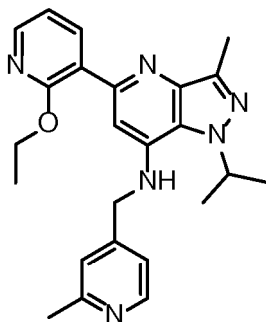
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-metilpicolinaldehído.

- 20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,27-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,84 (brs, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,04 (procedimiento A).

**Ejemplo 102:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(6-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

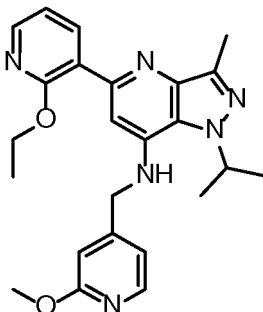
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-metoxipicolinaldehído.

- 5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28-8,26 (m, 1*H*), 8,19-8,18 (m, 1*H*), 7,65-7,61 (m, 1*H*), 7,17 (s, 1*H*), 7,05-7,02 (m, 1*H*), 6,96-6,94 (m, 1*H*), 6,75-6,72 (m, 1*H*), 6,17 (brs, 1*H*), 5,11-5,08 (m, 1*H*), 4,55-4,46 (m, 4*H*), 4,01 (s, 3*H*), 2,67 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 6*H*). 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,47 (procedimiento A).

**Ejemplo 103:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-metilisonicotinaldehído.

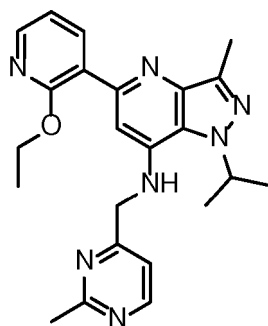
- 15 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,50 (dd, *J* = 5,2 Hz, 1*H*), 8,22 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1*H*), 8,15 (dd, *J* = 2,0, 4,2 Hz, 1*H*), 7,20 (s, 1*H*), 7,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1*H*), 7,03 (s, 1*H*), 7,00 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1*H*), 4,91-4,86 (m, 2*H*), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,66 (s, 3*H*), 2,57 (s, 3*H*), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 417,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,53 (procedimiento A).

**Ejemplo 104:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-metoxiisonicotinaldehído.

- 20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1*H*), 8,18-8,14 (m, 2*H*), 7,04 (s, 1*H*), 7 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1*H*), 6,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 1*H*), 6,79 (s, 1*H*), 4,89-4,86 (m, 2*H*), 4,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 3,94 (s, 3*H*), 2,66 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 6*H*), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,94 (procedimiento A).

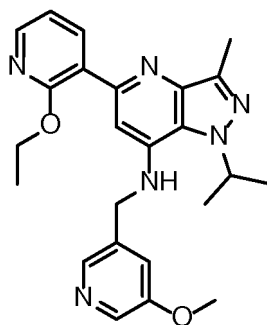
**Ejemplo 105:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-metilpirimidina-4-carbaldehído.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,65 (dd, *J* = 5,2 Hz, 1*H*), 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 7,20 (d, *J* = 5,2 Hz, 1*H*), 7,09 (s, 1*H*), 7,05-7,02 (m, 1*H*), 6,45 (brs, 1*H*), 5,16-5,13 (m, 1*H*), 4,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 2*H*), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,81 (s, 3*H*), 2,67 (s, 3*H*), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 418,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,96 (procedimiento C)

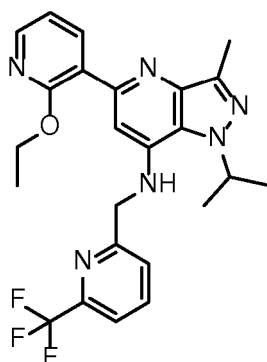
**Ejemplo 106:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metoxinicotinaldehído.

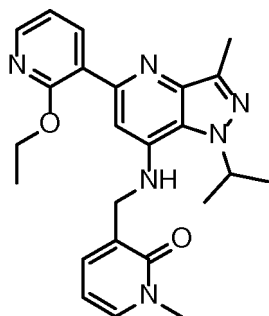
RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1*H*), 8,19-8,18 (m, 1*H*), 8,14-8,12 (m, 2*H*), 7,38 (s, 1*H*), 7,10-7,03 (m, 1*H*), 7,02-6,97 (m, 1*H*), 6,94 (s, 1*H*), 5,27-5,21 (m, 1*H*), 4,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 3,78 (s, 3*H*), 2,46 (s, 3*H*), 1,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 6*H*), 1,10 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,63 (procedimiento A).

- 15 **Ejemplo 107:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



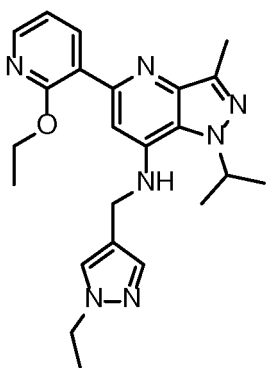
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-(trifluorometil)picolinaldehído.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1*H*), 8,00-7,95 (m, 1*H*), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1*H*), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1*H*), 7,13 (s, 1*H*), 7,04 (dd, *J* = 7,2, 4,8 Hz, 1*H*), 6,68 (brs, 1*H*), 5,19-5,16 (m, 1*H*), 4,70 (d, *J* = 3,6 Hz, 2*H*), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,67 (s, 3*H*), 1,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 471 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,34 (procedimiento A).

**Ejemplo 108:** 3-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído.

- 5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,31-8,24 (m, 1*H*), 8,19-8,17 (m, 1*H*), 7,50-7,42 (m, 1*H*), 7,30-7,28 (m, 1*H*), 7,15 (s, 1*H*), 7,05-7,02 (m, 1*H*), 6,21-6,17 (m, 1*H*), 5,06-4,95 (m, 1*H*), 4,51-4,45 (m, 4*H*), 3,59 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 6*H*), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 433 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,93 (procedimiento C).

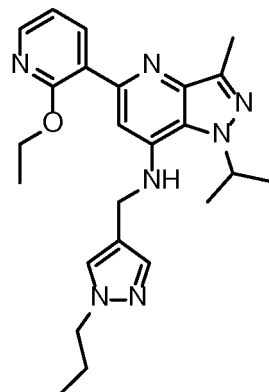
**Ejemplo 109:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-etil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz,

1*H*), 7,59 (s, 1*H*), 7,48 (s, 1*H*), 7,25 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 7,6, 5,2 Hz, 1*H*), 4,77-4,50 (m,

- 15 1*H*), 4,52-4,45 (m, 3*H*), 4,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,2 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6*H*), 1,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 3*H*), 1,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,13 (procedimiento F).

**Ejemplo 110:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

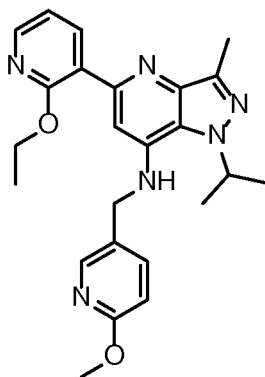
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-

isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-propil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1*H*), 7,59 (s, 1*H*), 7,45 (s, 1*H*), 7,24 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1*H*), 4,77-4,74 (m, 1*H*), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,4 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,89 (procedimiento A).

5

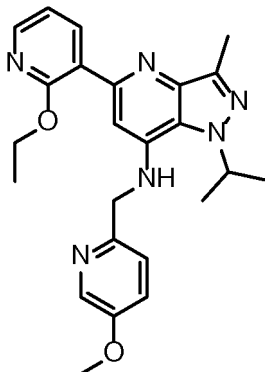
**Ejemplo 111:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-metoxinicotinaldehído. RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,30-8,24 (m, 2H), 8,20-8,15 (m, 1*H*), 7,67 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1*H*), 7,21 (s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1*H*), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1*H*), 4,80 (dd, *J* = 4,8, 6,4 Hz, 1*H*), 4,65 (brs, 1*H*), 4,49-4,42 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H), 1,40-1,34 (m, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,33 (procedimiento F).

10

**Ejemplo 112:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



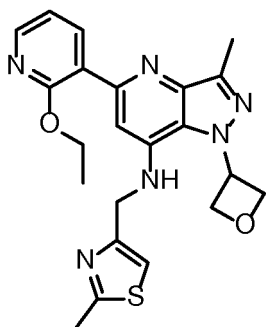
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metoxipicolinaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1*H*), 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1*H*), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,13 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 7,2, 7,6 Hz, 1*H*), 6,36 (s, 1*H*), 5,11-5,05 (m, 1*H*), 4,56 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,14 (procedimiento A).

20

**Ejemplo 113:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiliazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

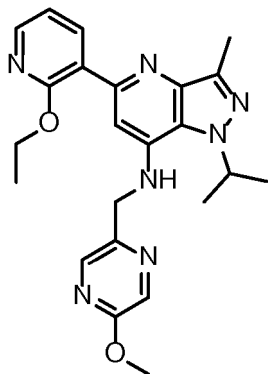




Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-metiltiazol-4-il)metanamina.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz)  $\delta$  8,26 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1*H*), 7,24 (s, 1*H*), 7,05-7,02 (m, 2*H*), 5,94-5,85 (m, 2*H*), 5,28-5,25 (m, 2*H*), 5,20-5,16 (m, 2*H*), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,76 (s, 3*H*), 2,66 (s, 3*H*), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*) LC-MS (*m/z*) 437,4 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,46 minutos (procedimiento E).

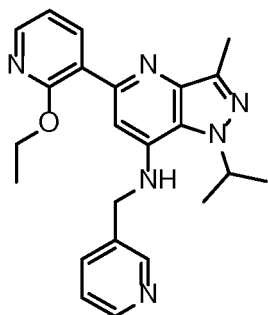
**Ejemplo 114:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metoxipirazin-2-carbaldehído.

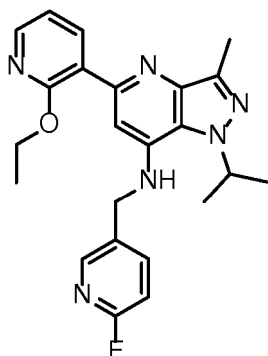
RMN <sup>1H</sup> (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,24-8,28 (m, 2*H*), 8,16-8,23 (m, 2*H*), 7,18 (s, 1*H*), 7,04 (brt, *J* = 5,84 Hz, 1*H*), 5,80 (brs, 1*H*), 4,93-5,06 (m, 1*H*), 4,60 (brd, *J* = 3,75 Hz, 2*H*), 4,48 (q, *J* = 6,69 Hz, 2*H*), 4,00 (s, 3*H*), 2,66 (s, 3*H*), 1,66 (brd, *J* = 6,39 Hz, 6*H*), 1,41 (t, *J* = 6,95 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,99 (procedimiento A).

**Ejemplo 115:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



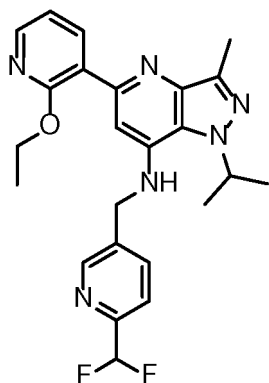
15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y nicotinaldehído.

20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz)  $\delta$  = 8,73 (s, 1*H*), 8,61 (d, *J* = 3,6 Hz, 1*H*), 8,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 1*H*), 8,16 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1*H*), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1*H*), 7,36-7,33 (m, 1*H*), 7,18 (s, 1*H*), 7,01 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1*H*), 4,82 (s, 1*H*), 4,75 (s, 1*H*), 4,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 4,40 (q, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 403,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,41 (procedimiento A).

**Ejemplo 116:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

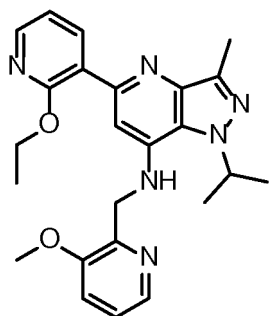
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-fluoronicotinaldehído.

- 5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,33 (s, 1 H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,83-4,82 (m, 1 H), 4,74-4,72 (m, 1 H), 4,59-4,58 (m, 2H), 4,41 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 421 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,89 (procedimiento A).

**Ejemplo 117:** *N*-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-(difluorometil)nicotinaldehído.

- 15 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,13(s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 4,87-4,83 (m, 2H), 4,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 453,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,92 (procedimiento A).

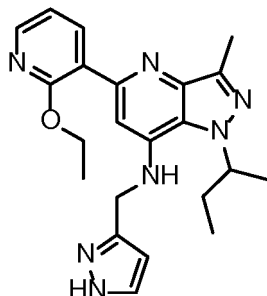
**Ejemplo 118:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 3-metoxipicolinaldehído.

- 20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,33 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1 H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,96 (brs, 1 H), 5,12-5,21 (m, 1H),

4,57 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 4,52 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,72 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,51 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH<sup>+</sup>);  $t_R = 2,08$  (procedimiento A).

**Ejemplo 119:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1



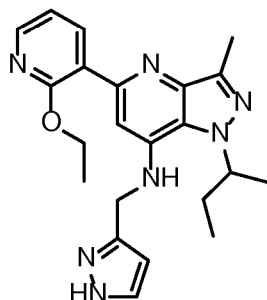
5

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz):  $\delta$  8,26 (dd,  $J = 2,0, 7,6$  Hz, 1*H*), 8,18 (dd,  $J = 2,0, 4,2$  Hz, 1*H*), 7,60 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 1*H*), 7,22 (s, 1*H*), 7,03 (dd,  $J = 4,8, 7,2$  Hz, 1*H*), 6,36 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1*H*), 5,29 (brs, 1*H*), 4,64-4,60 (m, 1*H*), 4,57 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,48 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1*H*), 1,90-1,85 (m, 1*H*), 1,61 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,43 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,89 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH<sup>+</sup>);  $t_R = 2,25$  (procedimiento A).

10

**Ejemplo 120:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



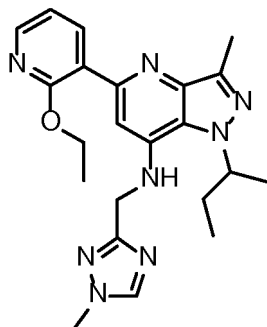
15

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz):  $\delta$  8,26 (dd,  $J = 2,0, 7,2$  Hz, 1 H), 8,18 (dd,  $J = 2,0, 4,2$  Hz, 1 H), 7,60 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,03 (dd,  $J = 4,8, 7,2$  Hz, 1 H), 6,36 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 5,28 (br. s, 1 H), 4,64-4,60 (m, 1 H), 4,57 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,48 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1*H*), 1,92-1,86 (m, 1*H*), 1,62 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,43 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,89 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH<sup>+</sup>);  $t_R = 2,22$  (procedimiento A).

20

**Ejemplo 121:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1

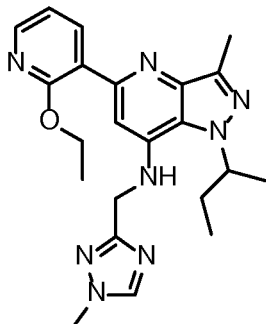


25

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  8,27 (dd,  $J = 2,0, 7,2$  Hz, 1H), 8,18 (dd,  $J = 2,0, 5,2$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (dd,  $J = 4,8, 7,2$  Hz, 1H), 5,49 (brs, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,57 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,49 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,64 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,45 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,93 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH $^+$ );  $t_R = 2,26$  (procedimiento C).

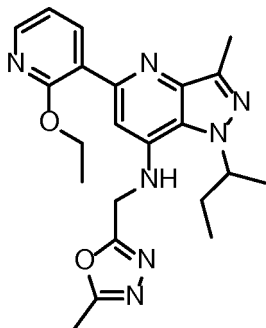
- 5 **Ejemplo 122:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

- 10 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  8,26 (dd,  $J = 2,0, 7,2$  Hz, 1 H), 8,18 (dd,  $J = 2,0, 5,2$  Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,03 (dd,  $J = 4,8, 7,2$  Hz, 1 H), 5,49 (br. s, 1 H), 4,68-4,65 (m, 1 H), 4,57 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,49 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,64 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,45 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,93 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH $^+$ );  $t_R = 2,29$  (procedimiento C).

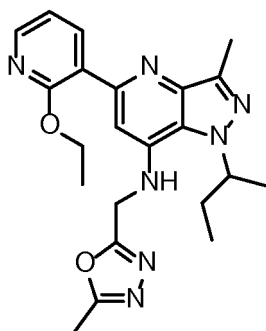
- 15 **Ejemplo 123:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehído.

- 20 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  8,30-8,28 (m, 1H), 8,21-8,20 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 3H), 4,51 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,65 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,45 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH $^+$ );  $t_R = 2,22$  (procedimiento C).

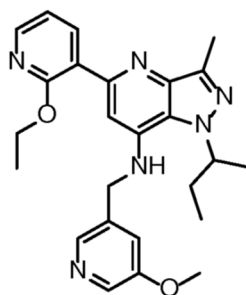
**Ejemplo 124:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehído.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,30-8,28 (m, 1*H*), 8,20-8,19 (m, 1*H*), 7,25 (s, 1*H*), 7,06-7,02 (m, 1*H*), 5,20-5,18 (m, 2*H*), 4,73-4,71 (m, 2*H*), 4,63-4,61 (m, 1*H*), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,66 (s, 3*H*), 2,58 (s, 3*H*), 2,23-2,16 (m, 1*H*), 1,94-1,90 (m, 1*H*), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3*H*), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 422,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,17 (procedimiento C).

**Ejemplo 125:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



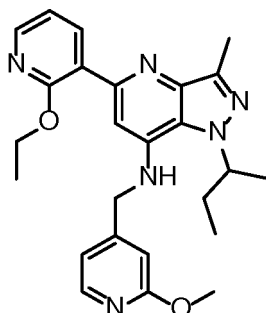
10

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metoxinicotinaldehído.

15 RMN <sup>1H</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ = 8,21 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1*H*), 8,13 (s, 1*H*), 8,12-8,09 (m, 1 H), 7,33-7,32 (m, 1 H), 7,05-7,02 (m, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 4,96-4,93 (m, 1 H), 4,57-4,56 (m, 2*H*), 4,25-4,20 (m, 2*H*), 3,75 (s, 3*H*), 2,44 (s, 3*H*), 1,98-1,74 (m, 2*H*), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 3*H*), 1,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*), 0,73 (t, *J* = 7,6 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*)

447,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,62 (procedimiento A).

**Ejemplo 126:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



20

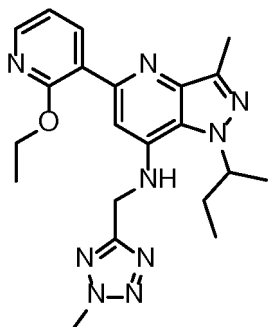
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 2-metoxiisonicotinaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,24 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1*H*), 8,15 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz,

1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,00 (dd,  $J = 5,2, 7,6$  Hz, 1 H), 6,91 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,80 (brs, 1 H), 4,55 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H), 4,35 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,64 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,90 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,96 (procedimiento A).

5

**Ejemplo 127:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 2-metil-2*H*-tetrazol-5-carbaldehído.

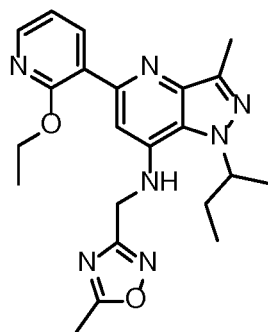
10

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,28 (dd,  $J = 7,6, 2,0$  Hz, 1H), 8,18 (dd,  $J = 5,2, 2,0$  Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,79 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,65 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,45 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z)

422,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,03 (procedimiento C).

15

**Ejemplo 128:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

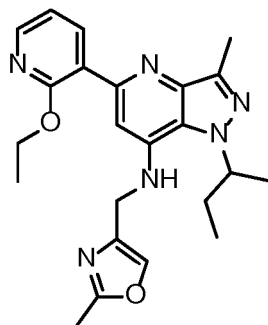


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído.

20

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ = 8,26 (dd,  $J = 2,0, 7,2$  Hz, 1H), 8,18 (dd,  $J = 2,0, 4,2$  Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (dd,  $J = 4,4, 7,2$  Hz, 1H), 5,17 (br. s, 1H), 4,65-4,60 (m, 3H), 4,50 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,64 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,44 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,92 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,05 (procedimiento C).

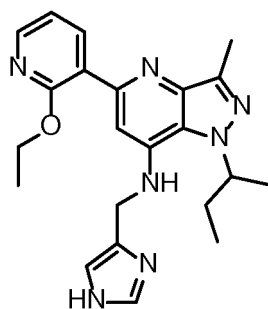
**Ejemplo 129:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 2-metiloxazol-4-carbaldehído.

5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1 *H*), 7,54 (s, 1 *H*), 7,18 (s, 1 *H*), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1*H*), 5,11-4,91 (m, 1*H*), 4,61-4,55 (m, 1*H*), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 4,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,49 (s, 3*H*), 2,21-2,14 (m, 1*H*), 1,92-1,85 (m, 1*H*), 1,63 (s, 3*H*), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 421,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,9 (procedimiento A).

**Ejemplo 130:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

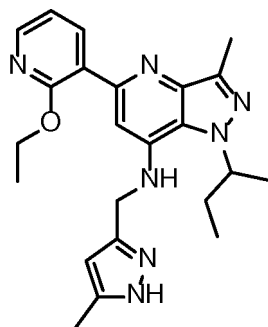


10

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1*H*-imidazol-4-carbaldehído.

15 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ = 8,25 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1*H*), 8,17 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1*H*), 7,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1*H*), 7,21 (s, 1*H*), 7,03 (s, 1 *H*), 7,02-7,00 (m, 1 *H*), 5,57-5,08 (m, 1 *H*), 4,63-4,60 (m, 1 *H*), 4,50-4,51 (m, 4*H*), 2,64 (s, 3*H*), 2,18-2,12 (m, 1 *H*), 1,90-1,85 (m, 1*H*), 1,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 3*H*), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,35 (procedimiento A).

**Ejemplo 131:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1*H*-pirazo-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



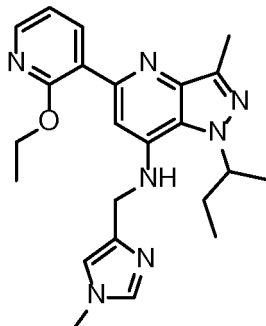
20

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metil-1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ = 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1*H*), 7,20 (s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1*H*), 6,08 (s, 1*H*), 5,28 (brs, 1*H*), 4,61-4,58 (m, 1*H*), 4,51-4,46 (m, 4*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,35 (s, 3*H*), 2,21-2,14 (m, 1 *H*), 1,91-1,85 (m, 1 *H*), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*)

420,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,85 (procedimiento A).

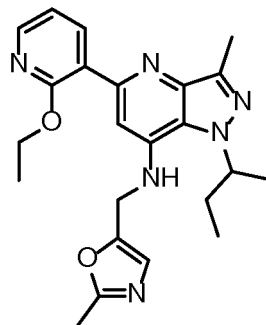
**Ejemplo 132:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



5 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-metil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído.

10 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ = 8,28 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,17 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1 *H*), 7,45 (s, 1 *H*), 7,20 (s, 1 *H*), 7,04-7,01 (m, 1 *H*), 6,88 (s, 1 *H*), 5,25 (brs, 1 *H*), 4,61-4,58 (m, 1 *H*), 4,48 (q, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 4,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 3,70 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,18-2,13 (m, 1*H*), 1,89-1,85 (m, 1*H*), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,38 (procedimiento A).

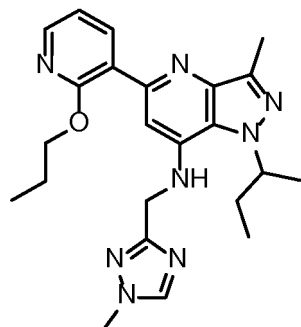
**Ejemplo 133:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 2-metiloxazol-5-carbaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ = 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1*H*), 7,25 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1*H*), 6,94 (s, 1*H*), 4,62 (brd, *J* = 4,8 Hz, 1*H*), 4,55-4,46 (m, 5*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,47 (s, 3*H*), 2,21-2,13 (m, 1 *H*), 1,91-1,84 (m, 1 *H*), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 421,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,81 (procedimiento A).

20 **Ejemplo 134:** 3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

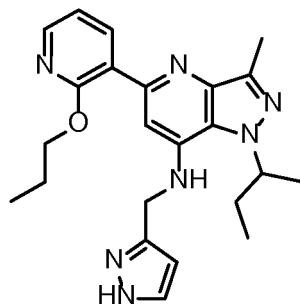




Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,27-8,25 (m, 1*H*), 8,19-8,17 (m, 1*H*), 8,06 (s, 1*H*), 7,19 (s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1*H*), 5,50-5,48 (m, 1*H*), 4,71-4,66 (m, 1*H*), 4,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 2*H*), 4,39 (t, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 3,96 (s, 3*H*), 2,66 (s, 3*H*), 2,24-2,18 (m, 1*H*), 1,91-1,83 (m, 3*H*), 1,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 3*H*), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 435,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,05 (procedimiento C).

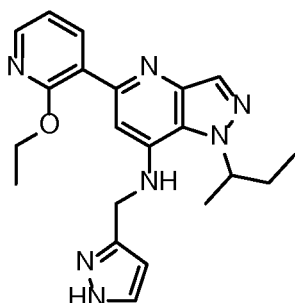
**Ejemplo 135:** 3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1*H*-imidazol-3-carbaldehído.

15 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 12,66 (s, 1*H*), 8,16-8,11 (m, 2*H*), 7,57 (s, 1*H*), 7,10-7,06 (m, 2*H*), 6,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 1*H*), 6,15-6,14 (m, 1*H*), 4,93-4,91 (m, 1*H*), 4,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 2*H*), 4,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 2,45 (s, 3*H*), 2,00-1,92 (m, 1*H*), 1,76-1,67 (m, 3*H*), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3*H*), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*), 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,1 (procedimiento C).

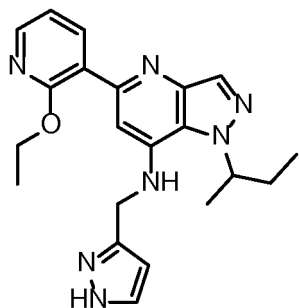
**Ejemplo 136:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,19 (m, 3*H*), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 7,23 (s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1*H*), 6,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1*H*), 5,45 (s, 1*H*), 4,71-4,67 (m, 1*H*), 4,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 2,25-2,18 (m, 1*H*), 1,94-1,90 (m, 1*H*), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 3*H*), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*), 0,9 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). SFC: t<sub>R</sub> = 4,729 min, % de ee = 97,49 %. LC-MS (*m/z*) 392 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,23 (procedimiento A).

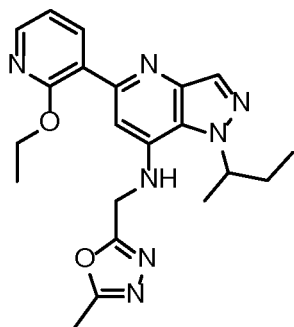
**Ejemplo 137:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,18 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1*H*), 7,23 (s, 1*H*), 7,04-7,01 (m, 1*H*), 6,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1*H*), 5,44 (s, 1*H*), 4,71-4,67 (m, 1*H*), 4,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,25-2,18 (m, 1*H*), 1,96-1,90 (m, 1*H*), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,9 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC: t<sub>R</sub> = 4,453 min, % de ee = 94,84 %. LC-MS (m/z) 392,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,23 (procedimiento A).

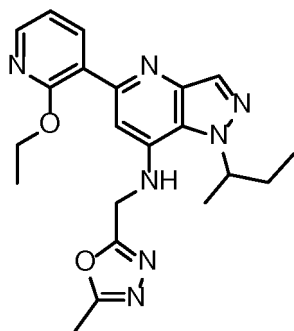
**Ejemplo 138:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehído.

15 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,20 (m, 3H), 7,25 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1*H*), 5,37 (brs, 1*H*), 4,73-4,69 (m, 3H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 1*H*), 1,97-1,93 (m, 1*H*), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: t<sub>R</sub> = 4,24 min, % de ee = 98,70 %. LC-MS (m/z) 408 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,4 (procedimiento C).

**Ejemplo 139:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

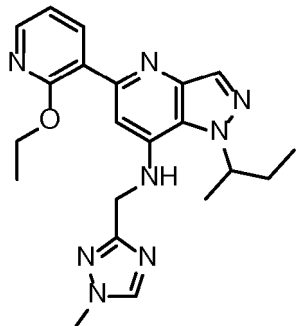


20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,25-8,20 (m, 3H), 7,25 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1*H*), 5,31 (brs, 1*H*), 4,73-4,68 (m, 3H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 1*H*), 1,97-1,94 (m, 1*H*), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: t<sub>R</sub> = 3,997 min, % de ee = 97,68%. LC-MS (m/z) 408,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub>

= 2,4 (procedimiento C).

**Ejemplo 140:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1

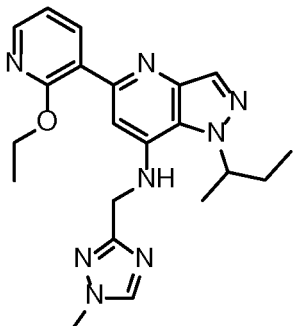


5 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,25-8,19 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,61 (brs, 1H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: t<sub>R</sub> = 4,97 min, % de ee = 98,60 %. LC-MS (m/z) 407 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,44 (procedimiento C).

10

**Ejemplo 141:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

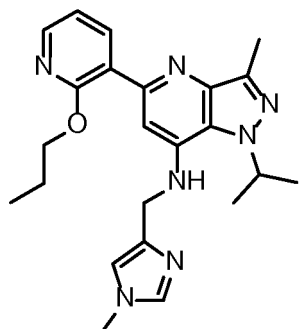


15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,19 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,60 (brs, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: t<sub>R</sub> = 4,66 min, % de ee = 96,90%. LC-MS (m/z) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,44 (procedimiento C).

20

**Ejemplo 142:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



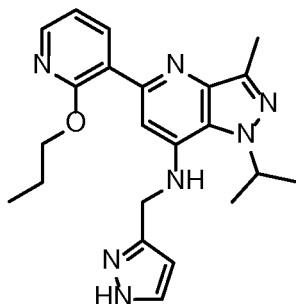
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil-5-(2-

propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-metil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,28-8,26 (m, 1*H*), 8,20-8,18 (m, 1*H*), 7,46 (s, 1*H*), 7,18 (s, 1*H*), 7,05-7,02 (m, 1*H*), 6,91 (s, 1*H*), 5,43 (brs, 1*H*), 4,94-4,90 (m, 1*H*), 4,45-4,44 (m, 2*H*), 4,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 3,70 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,87-1,78 (m, 2*H*), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 6*H*), 1,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,75 (procedimiento C).

5

**Ejemplo 143:** 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



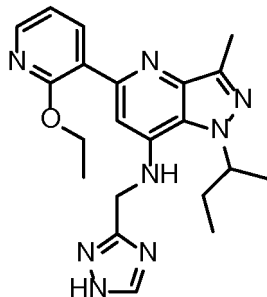
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,25-8,23 (m, 1*H*), 8,19-8,17 (m, 1*H*), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1*H*), 7,18 (s, 1*H*), 7,05-7,01 (m, 1*H*), 6,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 1*H*), 5,40 (brs, 1*H*), 4,96-4,90 (m, 1*H*), 4,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 2*H*), 4,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,86-1,82 (m, 2*H*), 1,64 (d, *J* = 3,2 Hz, 6*H*), 1,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,83 (procedimiento A).

10

**Ejemplo 144:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

15

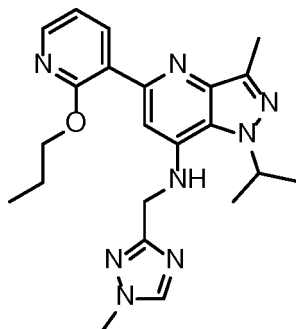


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído seguido de la desprotección con TFA.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 11,58 (brs, 1*H*), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 8,23-8,17 (m, 2*H*), 7,19 (s, 1*H*), 7,01 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1*H*), 5,51 (brs, 1*H*), 4,69-4,66 (m, 3*H*), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 2,66 (s, 3*H*), 2,22-2,16 (m, 1*H*), 1,93-1,89 (m, 1*H*), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 3*H*), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,91 (procedimiento C) [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -3,40 (c = 1,0, DCM).

20

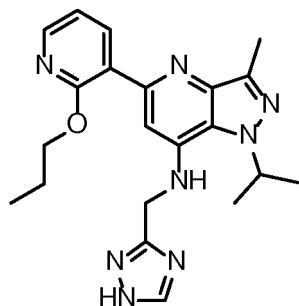
**Ejemplo 145:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil- 5-(2-propoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,26-8,23 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,52-5,51 (m, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,57 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,66 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,05 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,1 (procedimiento B).

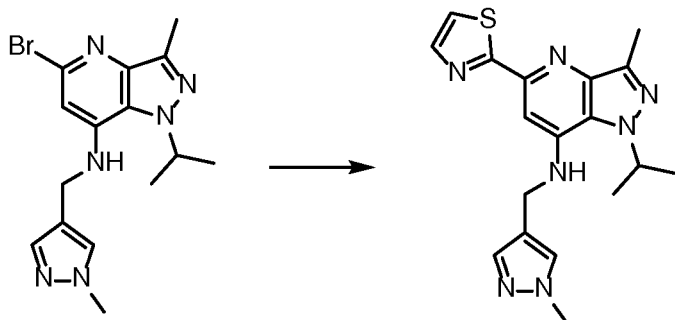
**Ejemplo 146:** 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil- 5-(2-propoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído seguido de la desprotección con TFA.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,20-8,17 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 4,2, 7,6 Hz, 1H), 5,59 (brs, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,36 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,91 (procedimiento C).

15 **Ejemplo 147:** 1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

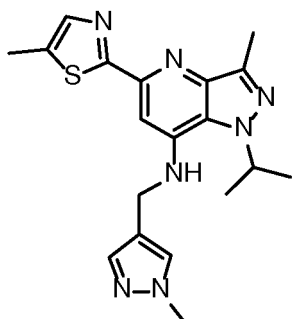


20 A una solución de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2-(tributylestannil)tiazol (103 mg, 0,28 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,013 mmol). La mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 2), salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo) para dar 1-isopropil-3-metil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (10 mg).

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz): δ 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H) 7,46 (s, 2H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,75-

4,68 (m, 1 H), 4,54 (brs, 1 H), 4,46 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,58 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LC-MS ( $m/z$ ) 368 ( $MH^+$ );  $t_R = 1,91$  (procedimiento C).

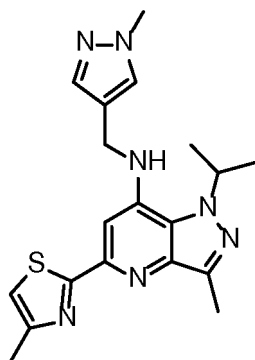
**Ejemplo 148:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



5 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 147, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metil-2-(tributilestannil)tiazol.

RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,62 (s, 1*H*), 7,56 (s, 1*H*), 7,43 (s, 1*H*), 7,20 (s, 1*H*), 6,86 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1*H*), 5,16 (m, 1*H*), 4,41 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H). LC-MS ( $m/z$ ) 382,3 ( $MH^+$ );  $t_R = 0,51$  (procedimiento D).

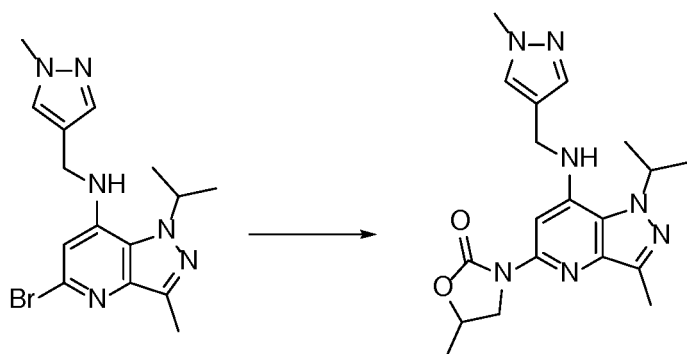
10 **Ejemplo 149:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 147, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-metil-2-(tributilestannil)tiazol.

15 RMN  $^1H$  (cloroformo- $d$ , 500 MHz)  $\delta$  7,60 (s, 1*H*), 7,47 (s, 1*H*), 7,45 (s, 1*H*), 6,96 (s, 1*H*), 4,73 (m, 1*H*), 4,53 (s, 1*H*), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,59 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H). LC-MS ( $m/z$ ) 382,4 ( $MH^+$ );  $t_R = 0,51$  (procedimiento D).

**Ejemplo 150:** 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona



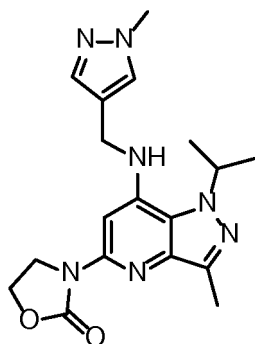
20 Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (20 mg,

0,06 mmol), 5-metiloxazolidin-2-ona (7 mg, 0,07 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mg, 0,006 mmol), Xantphos (10 mg, 0,02 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,08 mmol) en

dioxano (2 ml) se agitó a 85 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona (15 mg).

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 4,80 (brd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 10,4 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 5,0, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 384,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,9 (procedimiento C).

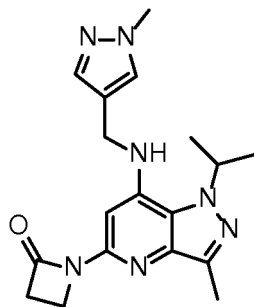
**Ejemplo 151:** 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il]metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y oxazolidin-2-ona.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 370,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,51 (procedimiento J).

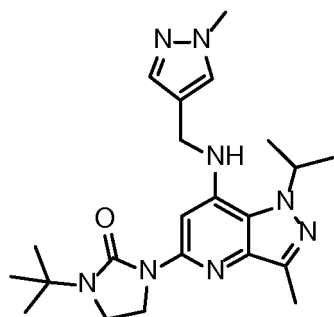
**Ejemplo 152:** 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]azetidín-2-ona



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il]metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y azetidín-2-ona.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,04 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 354,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,46 (procedimiento K).

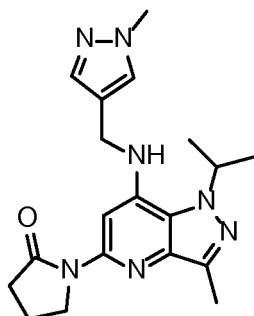
**Ejemplo 153:** 1-terc-butil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-(terc-butil)imidazolidin-2-ona.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,71 (s, 1*H*), 7,61 (s, 1*H*), 7,48 (s, 1*H*), 6,52 (t, *J* = 5,6 Hz, 1*H*), 5,10-4,94 (m, 1*H*), 4,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 2*H*), 3,91-3,82 (m, 2*H*), 3,77 (s, 3*H*), 3,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 2*H*), 2,34 (s, 3*H*), 1,48-1,23 (m, 15*H*). LC-MS (*m/z*) 425,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,64 (procedimiento K).

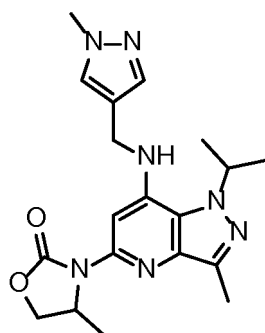
**Ejemplo 154:** 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y pirrolidin-2-ona.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,68 (s, 1*H*), 7,67 (s, 1*H*), 7,47 (s, 1*H*), 6,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 1*H*), 5,08 (m, 1*H*), 4,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 2*H*), 4,06-3,96 (m, 2*H*), 3,77 (s, 3*H*), 2,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2*H*), 2,36 (s, 3*H*), 2,06-1,94 (m, 2*H*), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 368,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,39 (procedimiento K).

15 **Ejemplo 155:** 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona



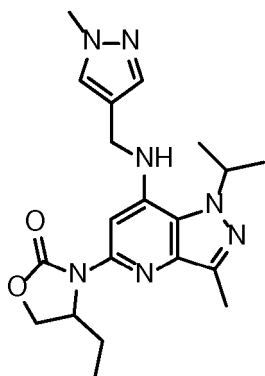
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-metiloxazolidin-2-ona.

20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 2*H*), 7,45 (s, 1*H*), 5,14-5,03 (m, 1*H*), 4,73-4,64 (m, 1*H*), 4,62-4,51 (m, 2*H*), 4,38 (dd, *J* = 5,0, 9,6 Hz, 2*H*), 4,07 (dd, *J* = 4,5, 8,3 Hz, 1*H*), 3,92 (s, 3*H*), 2,51 (s, 3*H*), 1,56 (dd, *J* = 1,7, 6,5 Hz, 6*H*), 1,52 (d, *J* = 6,2 Hz,

3*H*). LC-MS (*m/z*) 384,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2 (procedimiento B).



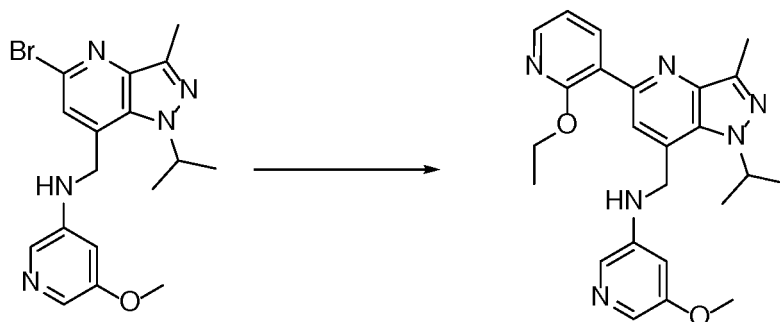
**Ejemplo 156:** 4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1-*H*-pirazol-4-il]metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-etiloxazolidin-2-ona.

- 5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1 H), 5,1-4,98 (m, 1 H), 4,70-4,66 (m, 1 H), 4,57-4,55 (m, 1 H), 4,51 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,02-1,79 (m, 2H), 1,55 (d, *J* = 4,8 Hz 6H), 0,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 398,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,99 (procedimiento C).

**Ejemplo 157:** *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoxi-piridin-3-amina

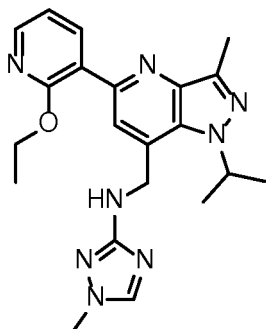


- 10 Una mezcla de *N*-[[5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoxi-piridin-3-amina (69 mg, 0,18 mmol), ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico (59 mg, 0,35 mmol), Pd (dppf)Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0,03 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 mg, 0,35 mmol) en dioxano ( 3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y se purgó con N<sub>2</sub> 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por
- 15

HPLC preparativa para dar *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoxi-piridin-3-amina (48,16 mg).

- 20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = ,2,0, 4,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,49-6,48 (m, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,74 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,58 (d, *J*=7,2 Hz, 6H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,88 (procedimiento A).

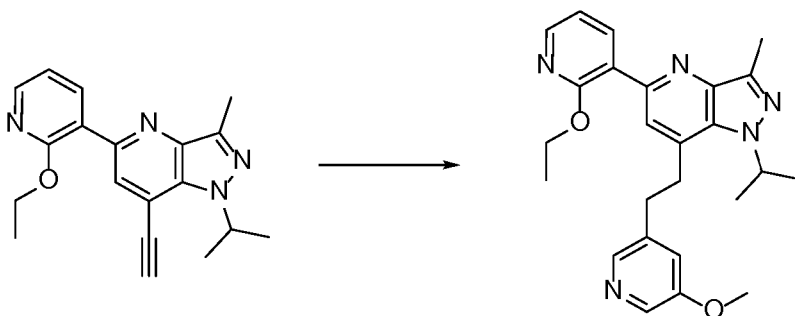
**Ejemplo 158:** *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 157, a partir de *N*-[(5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il)metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1*H*), 7,99 (s, 1*H*), 7,67 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1*H*), 5,01-4,98 (m, 1*H*), 4,91 (d, *J* = 6,0, 2*H*), 4,56 (t, *J* = 6,0 Hz, 1*H*), 4,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 3,77 (s, 3*H*), 2,70 (s, 3*H*), 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,17 (procedimiento C).

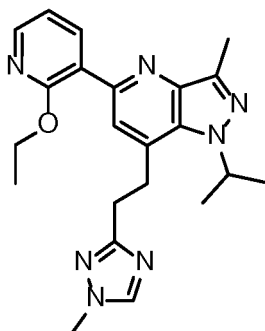
**Ejemplo 159:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoxi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina



10 Una mezcla de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-7-etinil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,05 g, 0,16 mmol), 3-yodo-5-metoxi-piridina (37 mg, 0,16 mmol), CuI (3 mg, 0,016 mmol), Pd (dppf)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,016mmol) y Et<sub>3</sub>N (79 mg, 0,78 mmol) en dioxano ( 3 ml) se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 4 horas. La mezcla se trató con otros 4 lotes (cada uno con el mismo procedimiento y la misma cantidad de material de partida). La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar un residuo. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-7-((5-metoxipiridin-3-il)etil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,025 g). Una mezcla de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-7-((5-metoxipiridin-3-il)etil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,02 g, 0,047 mmol), Pd/C (0,005 g, 0,047 mmol, 10 %), H<sub>2</sub> 103 kPa(15 psi) en acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-7-(2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (7 mg).

15 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ = 8,27-8,24 (m, 1*H*), 8,24-8,14 (m, 3*H*), 7,79 (s, 1*H*), 7,05 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1*H*), 6,96 (t, *J* = 2,0 Hz, 1*H*), 4,98-4,79 (m, 1*H*), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 3,81 (s,3*H*), 3,43-3,29 (m, 2*H*), 3,18-3,01 (m, 2*H*), 2,70 (s, 3*H*), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6*H*), 1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 432,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,97 (procedimiento A).

25 **Ejemplo 160:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-*b*]piridina

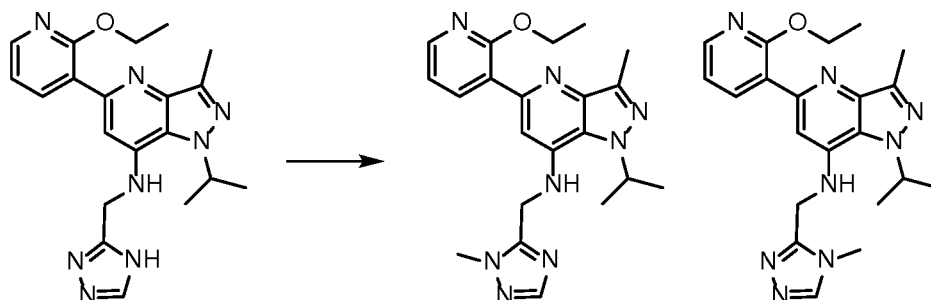


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 159, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-7-etinil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y se añadió 3-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol.

5 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,23 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,19 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1*H*), 7,99 (s, 1*H*), 7,81 (s, 1*H*), 7,04 (dd, *J* = 4,2, 7,6 Hz, 1*H*), 5,11-5,04 (m, 1*H*), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 3,90 (s, 3*H*), 3,55-3,51 (m, 2*H*), 3,23-3,18 (m, 2*H*), 2,70 (s, 3*H*), 1,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 6*H*), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 2,3 (procedimiento C).

**Ejemplo 161:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y

**Ejemplo 162:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10

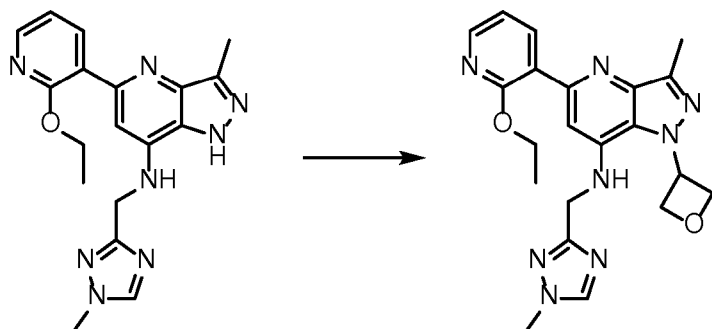
15 Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,6 mg, 0,051 mmol) y yodometano (510 μl, 0,051 mmol, 100 mM, THF) a *N*-((4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (20 mg, 0,051 mmol) en THF (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó en un vial sellado a 80 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por SFC para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (2 mg) y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (1 mg)

20 **Ejemplo 161:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina RMN <sup>1H</sup> (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,28 (dt, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1*H*), 8,19 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1*H*), 7,92 (s, 1*H*), 7,17 (s, 1*H*), 7,05 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1*H*), 5,72 (s, 1*H*), 4,98 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1*H*), 4,56 (d, *J* = 4,1 Hz, 2*H*), 4,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 3,95 (s, 3*H*), 2,66 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 6*H*), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 407,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,51 (procedimiento D).

25 **Ejemplo 162:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina RMN <sup>1H</sup> (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,43 (s, 1*H*), 8,19 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1*H*), 8,12 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1*H*), 7,32 (s, 1*H*), 7,09 (dd, *J* = 7,4, 4,8 Hz, 1*H*), 6,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 1*H*), 5,17 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1*H*), 4,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 2*H*), 4,42

(q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 3,71 (s, 3*H*), 2,46 (s, 3*H*), 1,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 6*H*), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 407,4 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,49 (procedimiento D).

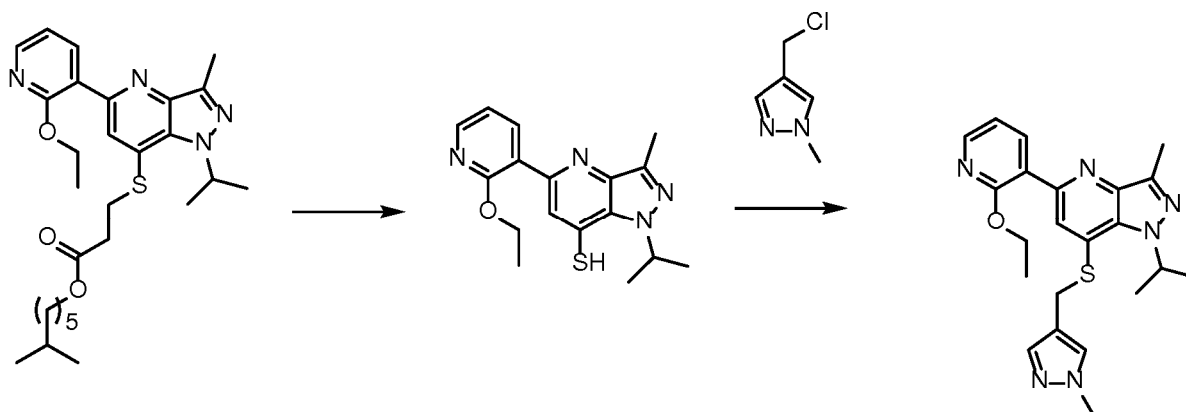
**Ejemplo 163:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Una suspensión de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-N-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-7-amina (80 mg, 0,22 mmol, preparada usando el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-pirazolo[ 4,3-b]piridin-7-amina y 1-metil-1,2,4-triazol-3-carbaldehído), 3-yodooxetano (81 mg, 0,44 mmol) y t-BuOK (215 mg, 1,91 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 120 °C durante 34 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dos veces para dar 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (8 mg).

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,28 (dd, *J* = 2,2, 7,4 Hz, 1 H), 8,19 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,4 Hz, 1 H), 5,97-5,93 (m, 1H), 5,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 421,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 2,04 (procedimiento B).

**Ejemplo 164:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-b]piridina



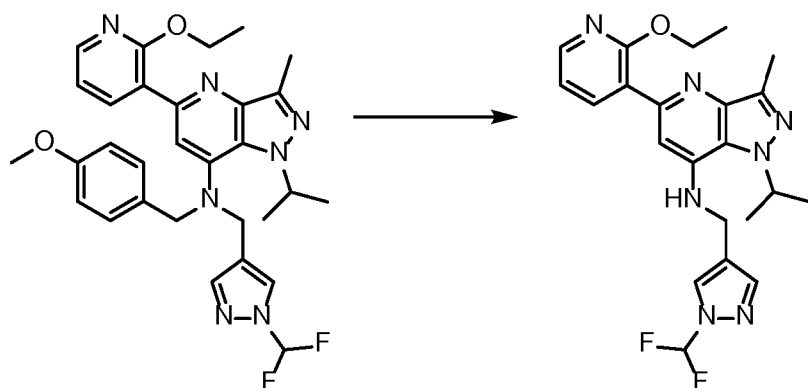
Se añadió KO<sup>t</sup>Bu (6,9 mg, 0,06 mmol) a una solución de 3-((5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo (21 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,59 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 50 minutos, después de lo cual se añadió 4-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (13,4 mg, 0,06 mmol) en una porción. Después de agitar a ta durante 6 horas, la mezcla se enfrió a la temperatura del baño de hielo, se inactivó con unas gotas de agua y se agitó sin baño de enfriamiento durante 5 minutos.

Se reparte entre acetato de etilo (40 ml) y agua (2 x 15 ml). La capa org. se lavó adicionalmente con salmuera (10 ml). Las capas org. combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (8 mg).

RMN <sup>1H</sup> (DMSO-d<sub>6</sub> 600 MHz): δ 8,28-8,22 (m, 2H), 7,94 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1 H), 5,33 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*)

423,6 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,76 (procedimiento D).

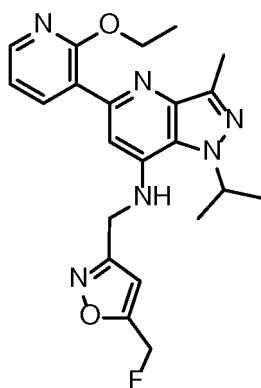
**Ejemplo 165:** N-[(1-difluorometil)pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



A una solución de N-((1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (15 mg, 0,027 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar N-[(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (11 mg, 0,025 mmol, 93 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,26 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1*H*), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1*H*), 7,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 1*H*), 7,20 (s, 1*H*), 7,17 (t, *J* = 60,7 Hz, 1*H*), 7,02 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1*H*), 6,49 (d, *J* = 2,7 Hz, 1*H*), 5,24 (s, 1*H*), 4,91 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1*H*), 4,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 4,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 6*H*), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 442,5 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,60 minutos (procedimiento D).

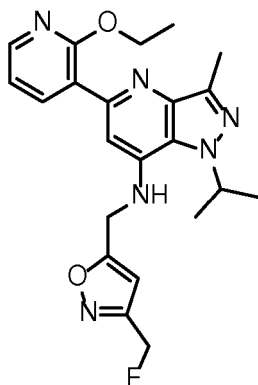
**Ejemplo 166:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 165, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metil)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,27 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1*H*), 8,18 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1*H*), 7,22 (s, 1*H*), 7,02 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1*H*), 6,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 1*H*), 5,43 (d, *J* = 47,3 Hz, 2*H*), 5,22 (s, 1*H*), 4,89 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1*H*), 4,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 2*H*), 4,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 2,64 (s, 3*H*), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 6*H*), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 425,6 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,57 minutos (procedimiento D).

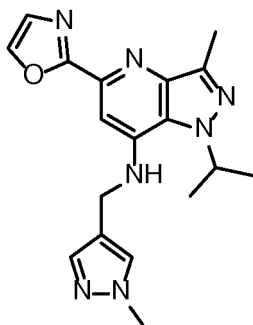
**Ejemplo 167:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((3-(fluorometil)isoxazol-5-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 165, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((3-(fluorometil)isoxazol-5-il)metil)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

- 5 RMN <sup>1H</sup> (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,28 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,44 (d, *J* = 46,9 Hz, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,84 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 425,6 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,55 minutos (procedimiento D).

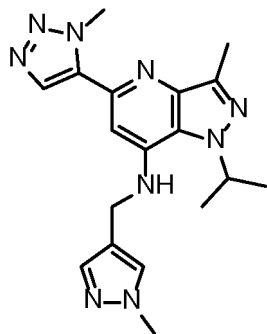
**Ejemplo 168:** 1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 147, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-N-((1-metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y tributil(oxazol-2-il)estannato.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 352 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,75 minutos (procedimiento C).

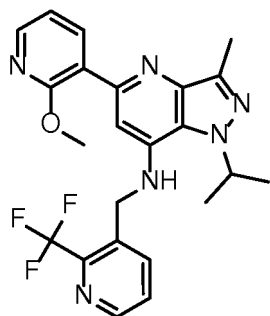
- 15 **Ejemplo 169:** 1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltriazol-4-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 147, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-N-((1-metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol.

- 20 RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,65 (brs, 1H), 4,48 (s, 3H), 4,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 366 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,69 minutos (procedimiento C).

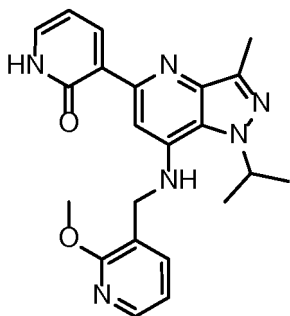
**Ejemplo 170:** 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de [2-(trifluorometil)-3-piridil]metanamina, ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,67 (d, *J* = 4,0 Hz 1*H*), 8,20 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz 1*H*), 8,15 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz 1*H*), 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz 1*H*), 7,50 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz 1*H*), 7,01 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz 1*H*), 6,90 (s, 1*H*), 5,07 (brs, 1*H*), 4,86-4,89 (m, 3*H*), 3,74 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 457 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,89 minutos (procedimiento A).

**Ejemplo 171:** 3-[1-isopropil-7-[(2-metoxi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona

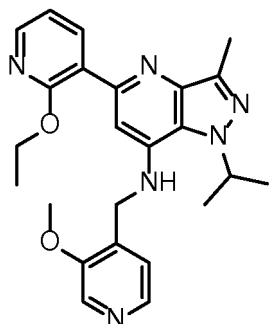


10

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxipiridin-3-il)metanamina y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,73 (brs, 1*H*), 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1*H*), 8,01 (d, *J* = 3,6 Hz, 1*H*), 7,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1*H*), 7,45-7,35 (m, 1*H*), 6,88 (dd, *J* = 4,2, 7,2 Hz, 1*H*), 6,75-6,67 (m, 1*H*), 6,35-6,25 (m, 1*H*), 5,20-5,14 (m, 1*H*), 4,45-4,40 (m, 2*H*), 3,91 (s, 3*H*), 2,43 (s, 3*H*), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 405 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,95 minutos (procedimiento C).

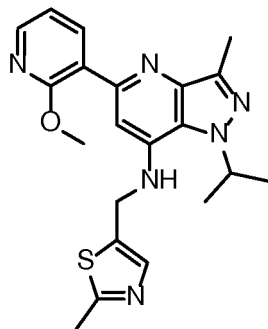
**Ejemplo 172:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



20

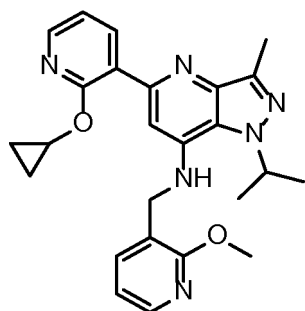
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (3-metoxi-4-piridil)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

- RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,32 (s, 1*H*), 8,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1*H*), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1*H*), 8,14 (d, *J* = 4,2 Hz, 1*H*), 7,30-7,25 (m, 1*H*), 7,08 (s, 1*H*), 7,01 (d, *J* = 4,8 7,2 Hz, 1*H*), 5,02 (brs, 1*H*), 4,91-4,88 (m, 1*H*), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2*H*), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2*H*), 4,01 (s, 3*H*), 2,65 (s, 3*H*), 1,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 6*H*), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,47 minutos (procedimiento A).

**Ejemplo 173:** 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-metiltiazol-5-carbaldehído.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 4,88-4,77 (m, 2H), 4,77-4,68 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 409 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,66 minutos (procedimiento A).

**Ejemplo 174:** 5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

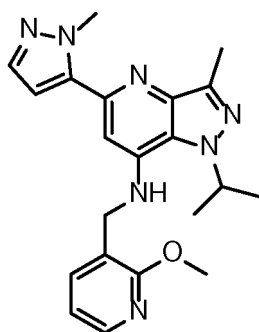
10

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxipiridin-3-il)metanamina y 2-ciclopropoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 8,23 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H). LC-MS (*m/z*) 445,5 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,6 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 175:** 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

20

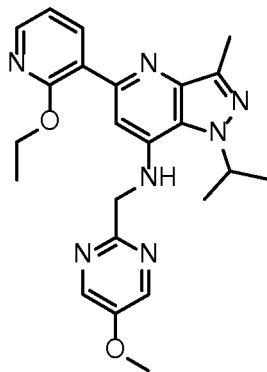


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxipiridin-3-il)metanamina y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol.



RMN  $^1H$  (cloroformo-d 600 MHz)  $\delta$  8,15 (dd,  $J = 5,1, 1,9$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 7,2, 1,8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 6,91 (dd,  $J = 7,2, 5,0$  Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,22 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,84 (hept,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,49 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,63 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H). LC-MS (m/z) 392,5 (MH $^+$ );  $t_R = 0,49$  minutos (procedimiento D).

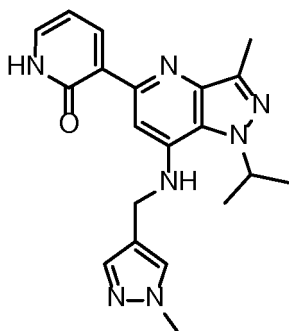
5 **Ejemplo 176:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (5-metoxipirimidin-2-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

10 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  8,48 (s, 2H), 8,27 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (dd,  $J = 4,8, 6,8$  Hz, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,68 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,50 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,71 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,45 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH $^+$ );  $t_R = 2,15$  minutos (procedimiento C).

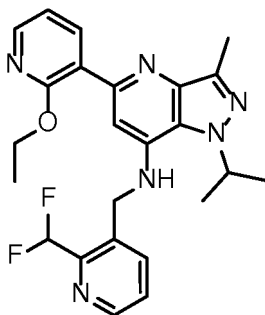
**Ejemplo 177:** 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  8,22 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,90-7,75 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,47 (brs, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,52 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,59 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H). LC-MS (m/z) 378 (MH $^+$ );  $t_R = 1,71$  minutos (procedimiento C).

**Ejemplo 178:** N-[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

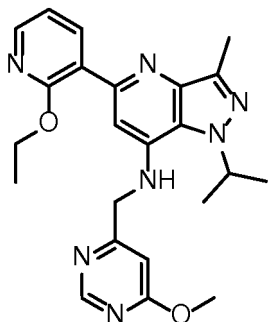


20

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-(difluorometil)piridin-3-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  8,58 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 8,24 (dd,  $J = 7,6, 2,0$  Hz, 1 H), 8,14 (dd,  $J = 4,8, 2,0$  Hz, 1 H), 7,92 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,42 (dd,  $J = 8,0, 5,2$  Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,00 (dd,  $J = 7,2, 4,8$  Hz, 1 H), 6,80 (t,  $J = 54,8$  Hz, 1 H), 4,97-4,82 (m, 4 H), 4,33 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 1,64 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6 H), 1,21 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H) LC-MS (m/z) 453,1 (MH $^+$ );  $t_R = 1,98$  minutos (procedimiento A).

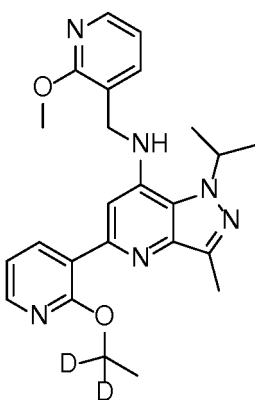
5 **Ejemplo 179:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (6-metoxipirimidin-4-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

10 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz)  $\delta$  8,82 (s, 1 H), 8,25 (dd,  $J = 5,2, 7,2$  Hz, 1 H), 8,17 (dd,  $J = 2,0, 5,2$  Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,02 (dd,  $J = 4,8, 7,2$  Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,01 (brs, 1 H), 5,06-5,00 (m, 1 H), 4,54 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,43 (q  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,69 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,36 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H) LC-MS (m/z) 434,1 (MH $^+$ );  $t_R = 1,9$  minutos (procedimiento A).

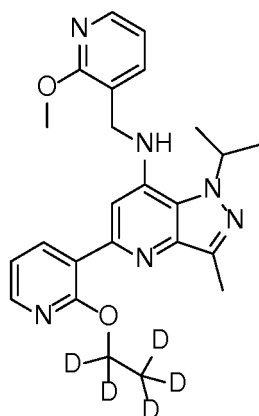
**Ejemplo 180:** 5-(2-(etoxi-1,1- $d_2$ )piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-(etoxi-1,1- $d_2$ )-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina.

20 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 600 MHz)  $\delta$  8,24 (dd,  $J = 7,3, 2,0$  Hz, 1 H), 8,12-8,15 (m, 2H), 7,59 (ddt,  $J = 7,2, 1,8, 0,8$  Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,99 (dd,  $J = 7,4, 4,9$  Hz, 1 H), 6,89 (dd,  $J = 7,2, 5,0$  Hz, 1 H), 5,10 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 4,87 (hept,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 4,50 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H), 1,29 (s, 3H). LC-MS (m/z) 435,6 (MH $^+$ );  $t_R = 0,61$  minutos (procedimiento D).

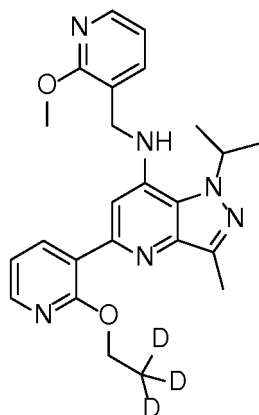
**Ejemplo 181:** 5-(2-(etoxi- $d_5$ )piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-(etoxi- $d_5$ )-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina.

- 5 RMN  $^1H$  (cloroformo- $d$ , 600 MHz)  $\delta$  8,24 (ddd,  $J = 7,4, 2,0, 0,7$  Hz, 1*H*), 8,12-8,15 (m, 2H), 7,61-7,56 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,02-6,96 (m, 1*H*), 6,89 (dd,  $J = 7,2, 5,0$  Hz, 1*H*), 5,10 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1*H*), 4,87 (hept,  $J = 6,6$  Hz, 1*H*), 4,50 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H). LC-MS ( $m/z$ ) 438,6 ( $MH^+$ );  $t_R = 0,6$  minutos (procedimiento D).

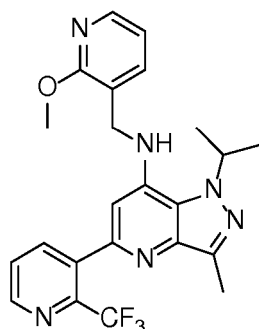
- 10 **Ejemplo 182:** 5-(2-(etoxi-2,2,2- $d_3$ )piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-(etoxi-2,2,2- $d_3$ )-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina.

- 15 RMN  $^1H$  (cloroformo- $d$ , 600 MHz)  $\delta$  8,24 (dd,  $J = 7,4, 2,0$  Hz, 1*H*), 8,12-8,16 (m, 2H), 7,59 (ddt,  $J = 7,3, 1,9, 0,9$  Hz, 1*H*), 7,14(s, 1*H*), 6,99 (dd,  $J = 7,4, 4,9$  Hz, 1*H*), 6,89 (dd,  $J = 7,2, 5,0$  Hz, 1*H*), 5,10 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1*H*), 4,87 (hept,  $J = 6,6$  Hz, 1*H*), 4,50 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H). LC-MS ( $m/z$ ) 436,6 ( $MH^+$ );  $t_R = 0,6$  minutos (procedimiento D).

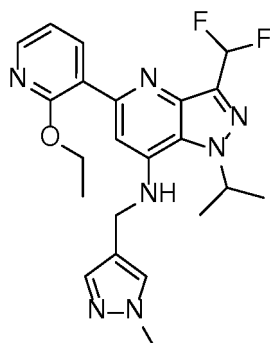
- 20 **Ejemplo 183:** 1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y ácido (2-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico.

5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,73 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1H), 5,29 (dd, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 457,5 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,56 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 184:** 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



10

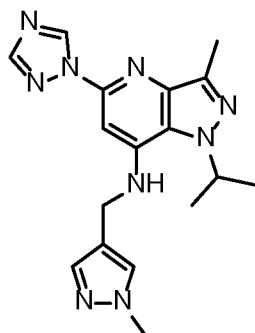
Una solución de 7-cloro-3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo [4,3-b] piridina (3,0 mg, 6,5 μmol), (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina (29,0 mg, 0,26 mmol) en NMP (0,22 ml) en un vial sellado se insertó en un baño de aceite a 155 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución de heptano a acetato de

15

etilo) suministró 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina.

20 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,33 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44(s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 54,1 Hz, 1H) 7,03 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1 H), 4,82 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,57 (t *J* = 5,0 Hz, 1 H), 4,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 442,6 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,55 minutos (procedimiento D).

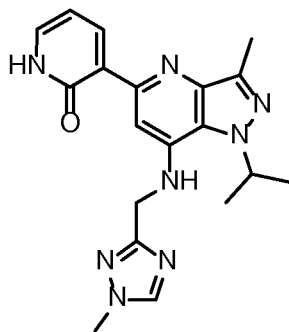
**Ejemplo 185:** 1-isopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil- N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b] piridin-7-amina (50 mg, 0,14 mmol), 1H-1,2,4-triazol (19 mg, 0,28 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 mg, 0,41 mmol) N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-dimetiletano-1,2-diamina (2 mg, 0,028 mmol), yodocobre; tetrabutilamonio; dioduro (30 mg, 0,027 mmol) en dimetilacetamida (2 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas en una guantera. Después de una filtración, el filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-isopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz) δ 9,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,45 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: t<sub>R</sub> = 1,88 min (procedimiento B), m/z = 352,1 [M + H]<sup>+</sup>.

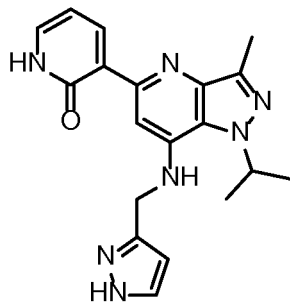
**Ejemplo 186:** 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-1H-piridin-2-ona



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 3-(7-amino-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)piridin-2(1H)-ona y 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,24-8,22 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,00-5,94 (m, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,70 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,56 minutos (procedimiento B).

**Ejemplo 187:** 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1H-pirazol-3-ilmetilamino)pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-1H-piridin-2-ona

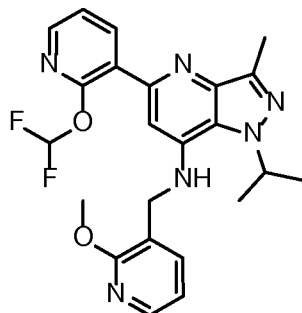


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 3-(7-amino-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)piridin-2(1H)-ona y 1H-pirazol-3-carbaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,63 (brs, 1H), 11,73 (brs, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,82-7,47 (m, 3H), 6,62-6,51 (m, 1H), 6,32-6,21 (m, 2H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 364

(MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,79 minutos (procedimiento C).

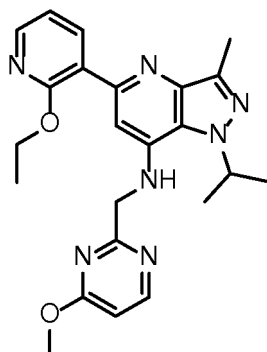
**Ejemplo 188:** 5-(2-(difluorometoxi)-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



5 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxipiridin-3-il)metanamina y ácido (2-difluorometoxi)piridin-3-il)borónico.

10 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 8,38 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1*H*), 8,19 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1*H*), 8,12 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1*H*), 7,64 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1*H*), 7,60 (t, *J* = 73,1 Hz, 1*H*), 7,24 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1*H*), 7,05 (s, 1*H*), 6,90 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1*H*), 5,27 (t, *J* = 6,0 Hz, 1*H*), 4,87 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1*H*), 4,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 2*H*), 4,03 (s, 3*H*), 2,62 (s, 3*H*), 1,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 455,6 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 0,57 minutos (procedimiento D).

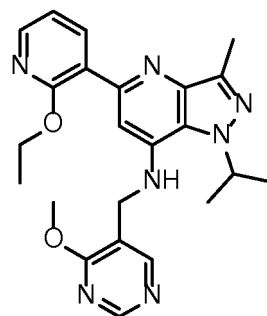
**Ejemplo 189:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (4-metoxipirimidin-2-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

15 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1*H*), 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1*H*), 8,19 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1*H*), 7,17 (s, 1*H*), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1*H*), 6,71 (d, *J* = 6,0 Hz, 1*H*), 6,35 (brs, 1*H*), 5,16-5,10 (m, 1*H*), 4,62 (d, *J* = 4,4 Hz, 2*H*), 4,50 (q, *J* = 6,8 Hz, 2*H*), 4,04 (s, 3*H*), 2,67 (s, 3*H*), 1,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 434,2 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,75 minutos (procedimiento A).

**Ejemplo 190:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

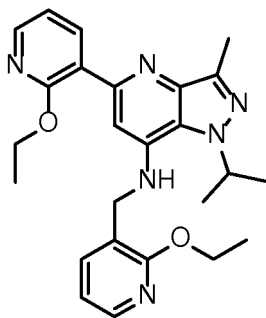


20

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 165, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-(bromometil)-4-metoxipirimidina.

RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (dd,  $J = 2,0, 7,2$  Hz, 1H), 8,17 (dd,  $J = 2,0, 4,8$  Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (dd,  $J = 4,8, 7,2$  Hz, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,52 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,44 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,34 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH $^+$ );  $t_R = 1,57$  minutos (procedimiento A).

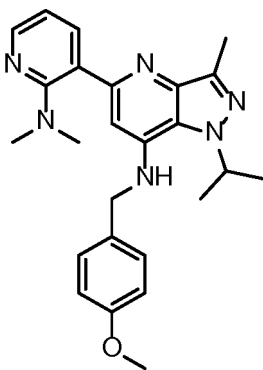
5 **Ejemplo 191:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxipirimidin-3-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

10 RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 400 MHz): 8,26-8,24 (m, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 5,08 (brs, 1H), 4,89- 4,86 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 4H), 4,41 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,43 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,32 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447,2 (MH $^+$ );  $t_R = 1,9$  minutos (procedimiento A).

**Ejemplo 192:** 5-[2-dimetilamino)-3-piridil]-1-isopropil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



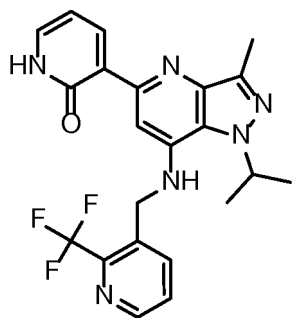
15 A una solución de NaH (183 mg, 4,59 mmol, 60 % p/p) en THF (4 ml) se añadió 5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxibencil-3-metil-1*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-7-amina (310 mg, 0,77 mmol) a 0 °C. Se añadió clorhidrato de dimetilamina (156 mg, 1,91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO $_3$ . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na $_2$ SO $_4$  y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 5-[2-

20 dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina RMN  $^1H$  (cloroformo-d, 600 MHz)  $\delta$  8,19 (dd,  $J = 4,8, 1,9$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J = 7,4, 1,9$  Hz,

1H), 7,32 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,82 (dd,  $J = 7,4, 4,8$  Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,42 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 1,64 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H). LC-MS (m/z) 431,2 (MH $^+$ );  $t_R = 0,42$  minutos (procedimiento D).

25

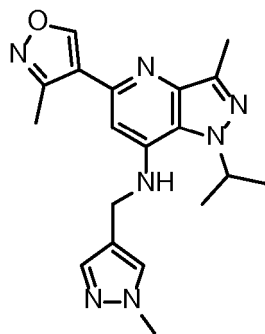
**Ejemplo 193:** 3-[1-isopropil-3-metil-7-(2-(trifluorometil)-3-piridil)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1*H*), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2*H*), 7,69 (m, 1*H*), 7,50-7,47 (m, 1*H*), 7,07 (m, 1*H*), 6,59-6,56 (m, 1*H*), 6,06 (brs, 1*H*), 5,08 (m, 1*H*), 4,91 (s, 2*H*), 2,58 (s, 3*H*), 1,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 443 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,87 minutos (procedimiento C).

**Ejemplo 194:** 1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

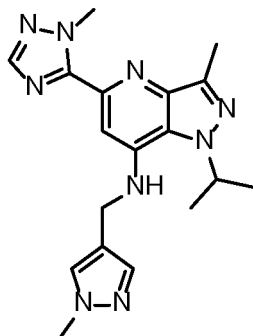


- 10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,67 (s, 1*H*), 7,56 (s, 1*H*), 7,43 (s, 1*H*), 6,54 (s, 1*H*), 4,79-4,66 (m, 1*H*), 4,60 (brs, 1*H*), 4,38 (d, *J* = 4,8 Hz, 2*H*), 3,94 (s, 3*H*), 2,61 (s, 6*H*), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 366,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,61 minutos (procedimiento C).

15

**Example 195:** 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



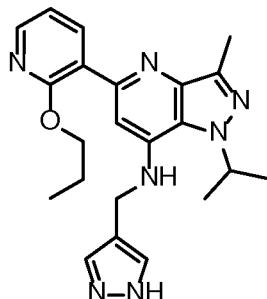
- 20 Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (0,15 g, 0,41 mmol), 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (103 mg, 1,24 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0,021 mmol), Ru-Phos (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil) (19 mg, 0,041 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171 mg, 1,24 mmol) y ácido 2,2-dimetilpropanoico (21 mg, 0,21 mmol) en xileno (15 ml) se agitó a 140 °C durante 12 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/MeOH = 10:1) y HPLC preparativa para proporcionar 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

25



RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1 H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 4,76-4,70 (m, 1 H), 4,59-4,56 (m, 1 H), 4,47 (s, 3H), 4,44 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 366,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,72 minutos (procedimiento C).

**Ejemplo 196:** 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



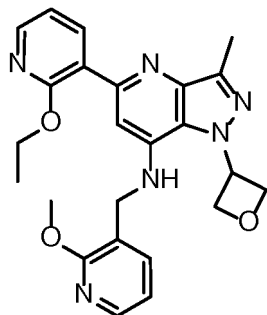
5

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-tritil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,27 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,70 (s, 2H), 7,24 (s, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 7,6, 5,2 Hz, 1 H), 4,82-4,72 (m, 1 H), 4,52 (brs, 1 H), 4,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,6 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,66 minutos (procedimiento A).

10

**Ejemplo 197:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



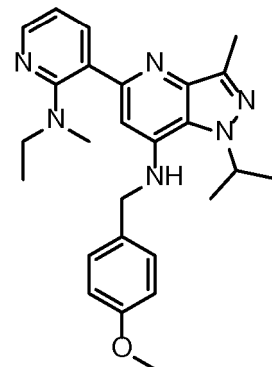
15

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxi-3-piridil)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,15- 8,12 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,4 Hz 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), δ 6,15 (brs, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 5,26-5,22 (m, 2H), 5,18-5,15 (m, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,42 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 447 (MH<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1,89 minutos (procedimiento C).

20

**Ejemplo 198:** 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



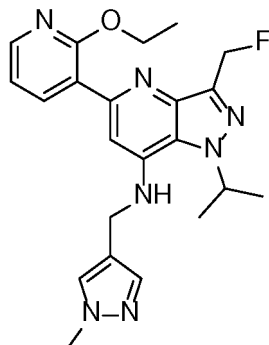
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 192, a partir de 5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-

isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y metiletanamina.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 8,20 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1*H*), 7,80 (dd, *J* = 7,4, 1,9 Hz,

1 *H*), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2*H*), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2*H*), 6,84-6,80 (m, 2*H*), 4,79 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1*H*), 4,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 1*H*), 4,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 2*H*), 3,83 (s, 3*H*), 3,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2*H*), 2,65 (s, 3*H*), 2,64 (s, 3*H*), 1,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 6*H*), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 445,6 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,53 minutos (procedimiento D).

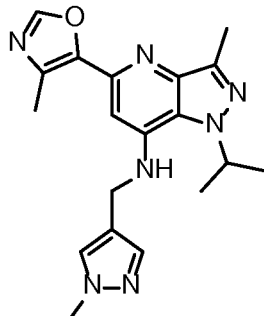
**Ejemplo 199:** 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Una solución de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,0 mg, 5,7 μmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina (30,0 mg, 0,27 mmol) en NMP (0,2 ml) en un vial sellado se insertó en un baño de aceite a 155 °C. Después de 20 horas, se añadió (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina (30,0 mg, 0,27 mmol) y la solución se calentó a 155 °C durante 15 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN <sup>1H</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8,21-8,15 (m, 2*H*), 7,61 (s, 1*H*), 7,42 (s, 1*H*), 7,14(s, 1*H*), 7,10 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1*H*), 6,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 1*H*), 5,67 (d, *J* = 49,2 Hz, 2*H*), 5,28 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1*H*), 4,41-4,33 (m, 4*H*), 3,77 (s, 3*H*), 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 6*H*), 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3*H*). LC-MS (*m/z*) 424,6 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,5 minutos (procedimiento D).

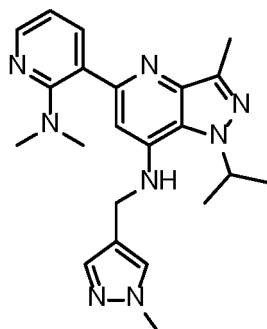
**Ejemplo 200:** 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (0,15 g, 0,41 mmol), 4-metiloxazol (103 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0,021 mmol), Ru-Phos (19 mg, 0,041 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171 mg, 1,2 mmol) y ácido 2,2-dimetilpropanoico (17 mg, 0,17 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo = 0:1) y HPLC preparativa para proporcionar 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 7,85 (s, 1 *H*), 7,58 (s, 1*H*), 7,45 (s, 1 *H*), 6,84 (s, 1 *H*), 4,78-4,72 (m, 2*H*), 4,43 (d, *J* = 4,4 Hz, 2*H*), 3,94 (s, 3*H*), 2,68 (s, 3*H*), 2,62 (s, 3*H*), 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 6*H*). LC-MS (*m/z*) 366 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,6 minutos (procedimiento C).

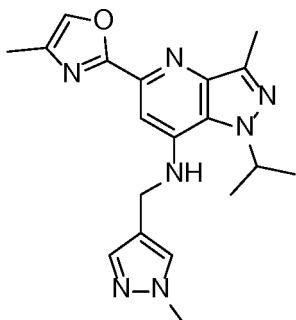
**Ejemplo 201:** 5-(2-(dimetilamino)-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2(dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído. RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,22 (dd, *J* = 4,8,

5 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 4,77 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 405,6 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 0,34 minutos (procedimiento D).

**Ejemplo 202:** 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10

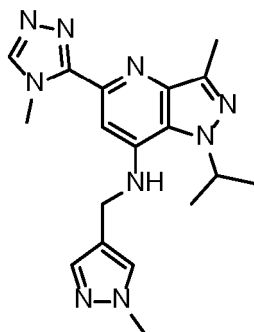
Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo [4,3-*b*]piridin-7- amina (100 mg, 0,28 mmol), 4-metiloxazol (46 mg, 0,55 mmol), XPHOS-Pd-G3 ((2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil) [metanosulfonato de 2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (12 mg, 0,014 mmol), *t*-BuOK (93 mg, 0,83 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo = 0:1) y HPLC preparativa para proporcionar 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

15

RMN <sup>1H</sup> (cloroformo-d, 400 MHz): δ 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 366,1 (MH<sup>+</sup>); *t<sub>R</sub>* = 1,74 minutos (procedimiento C).

20

**Ejemplo 203:** 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 195, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-metil-4H-1,2,4-triazol.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  400MHz):  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,78-4,71 (m, 1 H), 4,60 (brs, 1 H), 4,44 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,59 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366,1 (MH $^+$ );  $t_R = 1,65$  minutos (procedimiento B).

### Pruebas in vitro

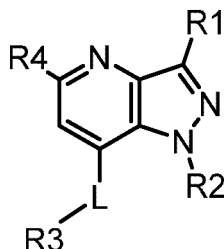
#### 5 Ensayo de inhibición de PDE1

Los ensayos PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron de la siguiente manera: los ensayos se realizaron en muestras de 60  $\mu$ l que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir del 20 al 25 % del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM, pH 7,6;  $MgCl_2$  10 mM; Tween20 al 0,02 %), 0,1 mg/ml de BSA, cAMP marcado con tritio 15 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se permitió que las reacciones continuaran durante 1 h a temperatura ambiente antes de terminar mezclando con 20  $\mu$ l (0,2 mg) de perlas SPA de silicato de itrio (PerkinElmer). Se dejó que las perlas reposaran durante 1 h en la oscuridad antes de que las placas se contaran en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en actividad en relación con un control no inhibido (100 %) y los valores de  $CI_{50}$  se calcularon usando XIFit (modelo 205, IDBS).

15

## REIVINDICACIONES

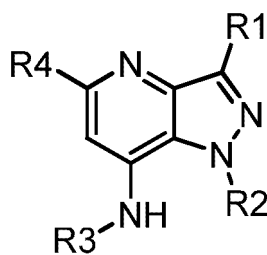
1. Un compuesto según la fórmula (I)



(I)

donde

- 5 L se selecciona del grupo que consiste en NH, CH<sub>2</sub>, S y O;
- R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> monocíclico saturado;
- 10 R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirranilo; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;
- R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o
- 15 R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o
- R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o
- 20 R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o
- L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o
- 25 L es CH<sub>2</sub> y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -N-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o
- 30 R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, deuteroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -N-R<sub>5</sub>R<sub>6</sub> donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y deuteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o
- 35 R4 es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. El compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (Ib)



(Ib)

donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> monocíclico saturado;

5 R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano o metoxi;

10 R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo o piridinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y metoxi; o

R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo o piridinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y metoxi; o

15 R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o

20 R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde L es NH.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo, todos los cuales están no sustituidos.

25 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 4, donde R3 es metilo o etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más metilo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R3 es metilo o etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más metilo.

30 7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

35 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 u 8, donde dicho heteroarilo de 5 miembros se selecciona de tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo y tiofenilo.

40 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7, donde R4 es un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros saturado, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con un sustituyente seleccionado de oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

11. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 1: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 2: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-tiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 3: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-isoxazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 4: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-triazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-triazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 7: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 8: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-tetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 9: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-isoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 11: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-tiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 12: 1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 13: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-propil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 15 14: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (racémico);
- 15a: (R)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15b: (S)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 16: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 17: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 18: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 19: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(tiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 21: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 22: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 23: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*m*-tolil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 24: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*p*-tolil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 26: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-etil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 27: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 28: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-tiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 31: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-tiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 33: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 34: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-3-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 36: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 37: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 38: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metiloxazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 41: *N*-benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 42: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 43: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 44: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 45: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 46: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((2-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 48: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-etil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 49: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 51: *N*-((1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 52: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 53: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 54: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 55: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 58: 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 59: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 60: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 61: 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 62: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 63: 1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 64: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 65: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 66: 5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



- 67b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 68a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 68b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 69: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 70: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 71: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 72: 5-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]oximetil]-2-metil-oxazol;
- 10 73: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 74: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 75: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 76: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 78: 4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 79: 5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 81: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 83: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 84: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 87: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 91: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 93: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 95: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-*N*-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 96: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-*N*-[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 97: 5-(2-isopropoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 98: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 99: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 102: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 103: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 104: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 105: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 106: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 108: 3-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 109: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 110: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 112: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiliazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 114: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 115: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 116: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 117: *N*-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 119: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 120: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 121: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 122: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 123: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 124: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 125a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 125b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 126a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 126b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 127a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metil-tetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 127b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metil-tetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 128a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40 128b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 129a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 129b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 130a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 130b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 131a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 131b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 132a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 132b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 133a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 133b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 134a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 134b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 135a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 136: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 137: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 138: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 139: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 140: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 141: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 142: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 143: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 144a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 144b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 145: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 146: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 147: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 148: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 149: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 150: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona;
- 40 151: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;

- 152: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]azetid-2-ona;
- 153: 1-terc-butil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona;
- 154: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona;
- 155: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona;
- 5 156: 4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 157: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoksi-piridin-3-amina;
- 158: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina;
- 159: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoksi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 160: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 10 161: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 162: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 163: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 164: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 165: *N*-[(1-difluorometil)pirazol-4-il]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 166: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[[5-(fluorometil) isoxazol-3-il]metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 167: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(3-fluorometil)isoxazol-5-il]metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 168: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 169: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltriazol-4-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 170: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 171: 3-[1-isopropil-7-(2-metoksi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 172: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 173: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metilthiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 174: 5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 175: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 176: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 177: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 178: *N*-[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 179: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 180: 5-(2-(etoxi-1,1-*d*<sub>2</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 181: 5-(2-(etoxi-*d*<sub>5</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-*d*<sub>3</sub>)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 183: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 184: 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 185: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 186: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;

- 187: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1*H*-pirazol-3-ilmetilamino)pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona;
- 188: 5-(2-(difluorometoxi)-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 189: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 190: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 191: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 192: 5-[2-dimetilamino]-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 193: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona;
- 194: 1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 195: 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-  
10 amina;
- 196: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 197: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 198: 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 199: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-  
15 amina;
- 200: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 201: 5-(2-(dimetilamino)-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 202: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(4-metiloxazol-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 203: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

12. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 7: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 21: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiliazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiliazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiloxazol-2-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 119: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 120: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 136: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 137: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 140: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 141: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 180: 5-(2-(etoxi-1,1-*d*2)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 181: 5-(2-(etoxi-*d*5)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-*d*3)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 191: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en terapia.
14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia,
- 40

deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (DCAE) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.