



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 797**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05757839 .5**

96 Fecha de presentación : **01.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1763528**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.03.2007**

54 Título: **Derivados de pirazolopiridina.**

30 Prioridad: **05.07.2004 AU 2004903691**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.05.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.05.2009**

73 Titular/es: **Astellas Pharma Inc.**  
**3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome**  
**Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es: **Abe, Yoshito;**  
**Ohne, Kazuhiko;**  
**Sato, Kentaro;**  
**Inoue, Makoto y**  
**Okumura, Mitsuaki**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 319 797 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolopiridina.

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de pirazolopiridina.

Los compuestos de esta invención inhiben las enzimas fosfodiesterasas de AMPc, en particular la enzima fosfodiesterasa-4 e inhiben también la producción del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), una glucoproteína del suero.

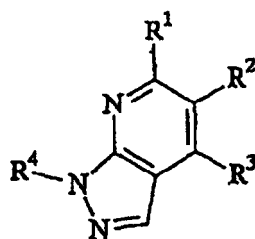
10 Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar los nuevos y útiles derivados de pirazolopiridina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que poseen una fuerte actividad inhibidora de fosfodiesterasa-4 (PDE IV) y una fuerte actividad inhibidora sobre la producción del factor de necrosis tumoral (TNF).

15 Otro objeto de esta invención es proporcionar procesos para la preparación de los derivados de pirazolopiridina y sales de los mismos.

Otro objeto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende dichos derivados de pirazolopiridina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Otro objeto más de esta invención es proporcionar un uso de dichos derivados de pirazolopiridina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como medicamento para el tratamiento profiláctico y terapéutico de enfermedades mediadas por PDE-IV y TNF tales como enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes específicas, lesión de órganos inducida por sepsis y similares en seres humanos y animales.

25 Los presentes derivados de pirazolopiridina de la presente invención son nuevos y pueden representarse mediante la siguiente fórmula general (I):



en la que

40 R<sup>1</sup> es

- (1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-difenilsililo, cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenoxi, hidroxilimino, carbamoilo, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un radical de un sistema de anillo monocíclico saturado que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre [en el que dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, o un radical de un sistema de anillo monocíclico aromático que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho radical opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>],
- 45
- (2) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con ciano o carbamilo opcionalmente sustituido con arilo que puede tener un halógeno,
- (3) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),
- 50
- (4) alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (5) ciano,
- 55
- (6) fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno, o
- (7) un radical de un sistema de anillo monocíclico aromático que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 60
- 65

R<sup>2</sup> es ciano, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxiliminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -(A<sup>1</sup>)<sub>p</sub>-X-A<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, en la que p es 0 ó 1;

## ES 2 319 797 T3

A<sup>1</sup> es alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o -CH=CH-;

X es un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>- o -O-;

5 A<sup>2</sup> es un grupo divalente derivado de un radical de un sistema de anillo monocíclico saturado que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH=CH)<sub>m</sub>- (en la que n es un número entero que puede variar de 1 a 4 y m es 1 ó 2); y

10 R<sup>5</sup> es hidroxilo, hidroxilo protegido, carboxilo, carboxilo esterificado, o -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno, y R<sup>7</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Y-R<sup>8</sup> (en la que q es 0, 1, 2 ó 3, Y es un enlace o -O-, y R<sup>8</sup> es fenilo o indanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>];

R<sup>3</sup> es

15

(6) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y amino,

20

(7) un radical de un sistema de anillo monocíclico aromático que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

(8) tetrahidropiridilo,

25

(9) ciclohexilo, o

(10) ciclohexilmetilo o feniletilo; y

30 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que el compuesto no sea [1-etil-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol, o 1-etil-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del compuesto objeto (I) son sales no tóxicas convencionales y pueden incluir una sal con una base o una sal de adición de ácidos tal como una sal con una base inorgánica, por ejemplo una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal sódica, una sal potásica, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, una sal de calcio, una sal de magnesio, etc.), una sal de amonio; una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (por ejemplo, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, etc.); una sal de adición de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc.); un sal de adición de ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos (por ejemplo, formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, fumarato, metanosulfonato, benzenesulfonato, toluenosulfonato, etc.); una sal con aminoácidos básicos o ácidos (por ejemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.).

45 El "profármaco" se refiere a los derivados del compuesto objeto (I) que tienen un grupo degradable química o metabólicamente, que se hace farmacéuticamente activo después de la quimio- o biotransformación.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros. Adicionalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) que contienen el grupo alquileo pueden existir como isómeros cis o trans. En cada caso, la invención incluye tanto mezclas como los isómeros individuales separados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en forma tautoméricas y la invención incluye tanto mezclas como los tautómeros individuales separados.

55 El compuesto de fórmula (I) y su sal pueden estar en forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. El solvato incluye preferiblemente un hidrato y un etanolato.

60 Dentro del alcance de la invención se incluyen también los derivados radiomarcados de compuestos de fórmula (I) que son adecuados para estudios biológicos.

Las realizaciones preferidas del compuesto objeto de la presente invención son las siguientes.

(a) El compuesto de pirazolopiridina de fórmula general (I) en la que

65

R<sup>1</sup> es

(1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-difenisililoxi, cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenoxi, hidroxilimino, carbamoiloxi opcionalmente sustituido con

## ES 2 319 797 T3

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o morfolinilo, [en la que dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o piridilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>],

(2) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con ciano o carbamilo opcionalmente sustituido con arilo que puede tener un halógeno,

(3) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

(4) alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

(5) ciano,

(6) fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno, o

(7) oxazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> es ciano, formilo, hidroximino metilo o -(A<sup>1</sup>)p-X-A<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, en la que cada uno de R<sup>5</sup>, A<sup>1</sup>, p y X es como se ha definido en la fórmula general (I) y

A<sup>2</sup> es un grupo divalente derivado de piperidina o piperazina, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH=CH)<sub>m</sub>- [en la que n es un número entero que puede variar de 1 a 4 y m es 1 ó 2];

R<sup>3</sup> es

(1) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

(2) fenilo sustituido con dos átomos de halógeno y amino,

(3) piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquino, halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

(4) ciclohexilo, o

(5) ciclohexilmetilo o feniletilo; y

R<sup>4</sup> es etilo.

En las descripciones anteriores y posteriores de la presente memoria descriptiva, los ejemplos adecuados y la ilustración de las diversas definiciones que pretende incluir la presente invención dentro del alcance de la misma se explican en detalle como sigue.

Debe observarse que estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí mismo o junto con otros términos. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a las partes "alquilo" de "alcoxi", "alquilamino" etc.

El término "inferior" se usa para referirse a un grupo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a uno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 2-etil-1-metilpropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, hexilo, isohexilo, y similares, y en el que el ejemplo más preferiblemente puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

La expresión "cicloalquilo (inferior)" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "alqueno inferior" se refiere a vinil(eteno), 1-(o 2-)propeno, 1-(o 2- o 3-)buteno, 1-(o 2- o 3- o 4-) penteno, 1-(o 2- o 3- o 4- o 5-)hexeno, 1-metilvinilo, 1-etilvinilo, 1-(o 2-)metil-1-(o 2-)propeno, 1-(o 2-)etil-1-(o 2-)propeno, 1-(o 2- o 3-)metil-1-(o 2- o 3-)buteno, y similares, en el que el ejemplo más preferible puede ser alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

La expresión "alqueno inferior" pueden incluir uno lineal o ramificado tal como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, etiltileno, propileno, y similares, en el que el ejemplo más preferible puede ser "alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>" tal como metileno o etileno, y el aún más preferible es metileno.

## ES 2 319 797 T3

Los “alcoxi inferior” adecuados pueden incluir metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 1-etilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi, 2-etil-1-metil-propoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, terc-pentiloxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, y similares.

El término “halógeno” puede incluir flúor, bromo, cloro y yodo.

La expresión “carboxi protegido” se refiere a un grupo carboxi unido al grupo protector de carboxi, que puede incluir carboxi esterificado y similares.

Los ejemplos adecuados de los restos éster del carboxi esterificado pueden incluir alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo) que pueden tener el sustituyente o sustituyentes adecuados, por ejemplo, alcanoiloxi inferior alquilo (inferior) [por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, valeriloximetilo, pivaloiloximetilo, hexanoiloximetilo o acetoxietilo], haloalquilo (inferior) (por ejemplo, 2-yodoetilo o 2,2,2-tricloroetilo), y alcoxi inferior-carboniloxialquilo (inferior) (por ejemplo, metoxi-carboniloximetilo o 2-metoxicarboniloxietilo); alqueno inferior (por ejemplo, vinilo o alilo); alquino inferior (por ejemplo, etinilo o propinilo); aralquilo (inferior) que puede tener el sustituyente o sustituyentes adecuados tales como fenil alquilo (inferior) (por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, fenetilo, tritilo, bis(metoxifenil) metilo, 3,4-dimetoxi-bencilo o 4-hidroxi-3,5-di-terc-butilbencilo); arilo que puede tener el sustituyente o sustituyentes adecuados (por ejemplo, fenilo, 4-clorofenilo, tofeno, terc-butilfenilo, xililo, mesitilo o cumenilo); y similares.

La expresión “hidroxi protegido” se refiere a un grupo hidroxi unido al grupo protector de hidroxi. Los ejemplos de dicho grupo protector de hidroxi incluyen trialquil (inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, etc.), diaril alquil (inferior)sililo (por ejemplo, difenil-terc-butilsililo, etc.), y similares. Otros ejemplos de grupo protector de hidroxi se conocen bien en la síntesis orgánica y se describe por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Segunda Edición, John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., que se incorpora a este documento como referencia.

El “acilo” y “resto acilo” adecuados pueden incluir un grupo acilo alifático, y un grupo acilo que contiene un anillo aromático, que se denomina acilo aromático, o un anillo heterocíclico, que se denomina acilo heterocíclico.

Un ejemplo adecuado de dicho acilo puede ilustrarse de la siguiente manera:

Acilo alifático tal como

Alcanoílo inferior (por ejemplo, formilo, acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo; 2,2-dimetilpropanoílo, hexanoílo, etc.); en el que el “alcanoílo inferior” preferible puede incluir uno lineal o ramificado tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, y similares.

Alquenoílo inferior (por ejemplo, acrilólo, 2-(o 3-)-butenoílo, 2-(o 3- o 4-)-pentenoílo, 2-(o 3- o 4- o 5-)-hexenoílo, etc.);

Alcadienoílo inferior (por ejemplo, heptadienoílo, hexadienoílo, etc.);

Cicloalquilo (inferior) carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.);

Alquilglioilólo inferior (por ejemplo, metilglioilólo, etilglioilólo, propilglioilólo, etc.); alcoxiglioilólo inferior (por ejemplo, metoxiglioilólo, etoxiglioilólo, propoxiglioilólo, etc.);

o similares;

Acilo aromático tal como

aroílo (por ejemplo, benzoílo, toluoilo, naftoílo, etc.);

aralcanoílo (inferior) [por ejemplo, fenilalcanoílo (inferior) (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropanoílo, fenilbutanoílo, fenilisobutanoílo, fenilpentanoílo, fenilhexanoílo, etc.), naftilalcanoílo (inferior) (por ejemplo, naftilacetilo, naftilpropanoílo, naftilbutanoílo, etc.), etc.];

aralquenoílo (inferior) [por ejemplo, fenilalquenoílo (inferior) (por ejemplo, fenilpropenoílo, fenilbutenoílo, fenilmethacrilólo, fenilpentenoílo, fenilhexenoílo, etc.), naftilalquenoílo (inferior) (por ejemplo, naftilpropenoílo, naftilbutenoílo, etc.), etc.];

ariloxialcanoílo (inferior) (por ejemplo, fenoxiacetilo, fenoxipropionilo, etc.);

arilglioilólo (por ejemplo, fenilglioilólo, naftilglioilólo, etc.);

## ES 2 319 797 T3

Acilo heterocíclico tal como

Carbonilo heterocíclico;

5     alcanoílo (inferior) heterocíclico (por ejemplo, acetilo heterocíclico, propanoílo heterocíclico, butanoílo heterocíclico, pentanoílo heterocíclico, hexanoílo heterocíclico, etc.);

alquenoílo (inferior) heterocíclico (por ejemplo, propenoílo heterocíclico, butenoílo heterocíclico, pentenoílo heterocíclico, hexenoílo heterocíclico, etc.);

10     glioxiloílo heterocíclico; oxicarbonilo heterocíclico; o similares.

El ejemplo de acilo adecuado es alcanoílo inferior (tal como, formilo, acetilo y similares) y aroílo (tal como, benzoílo, y similares).

15     El término “cicloalquilo (inferior)” se refiere a un sistema de anillo no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo (inferior) monocíclico adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo (inferior) multicíclico adecuados incluyen bicicloheptilo (por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptil etc.), adamantilo y similares.

20     El término “arilo” se refiere a un radical de un sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y uno o dos anillos aromáticos. Los ejemplos no limitantes de arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

25     El término “heteroarilo” se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen un sistema de anillo aromático que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, tales como piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, triazolilo, y similares.

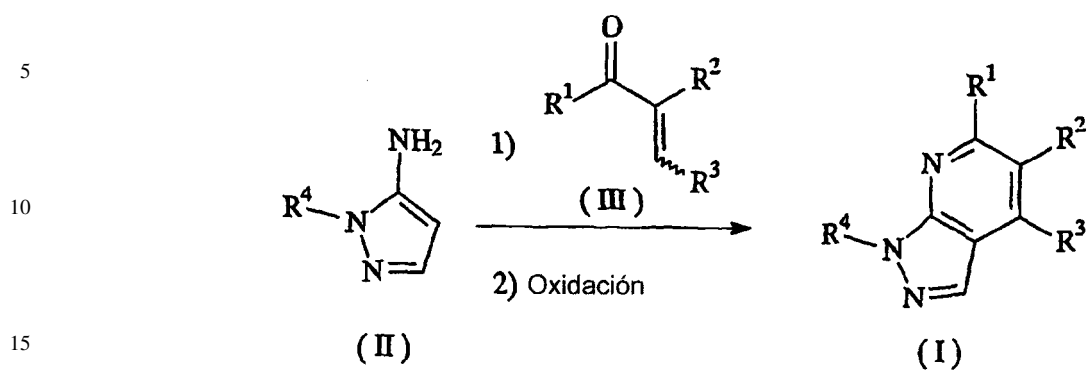
30     El término “heterociclilo” se refiere a un radical de un sistema de anillo monocíclico o multicíclico saturado o parcialmente saturado que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos del sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia delante del nombre raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como átomo del anillo. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos de heterociclilo monocíclicos adecuado incluyen un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, tales como piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolinilo y similares.

35     La expresión “un grupo heterocíclico divalente” se refiere a un grupo divalente derivado de un sistema de anillo monocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de “un grupo heterocíclico divalente” adecuado incluyen un grupo divalente derivado de un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, tales como piperidina, pirrolidina, piperazina, pirano, tetrahidrotiofeno, morfolina y similares.

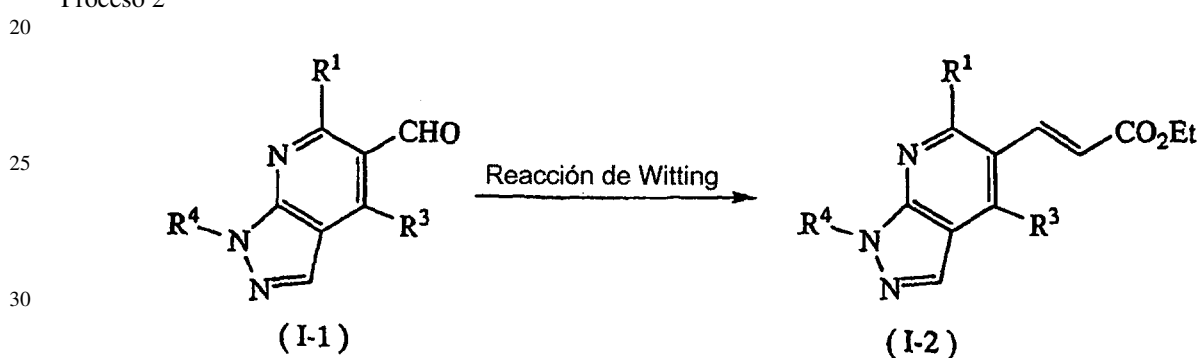
40     El compuesto objeto (I) de la presente invención puede prepararse mediante los siguientes procesos.

65

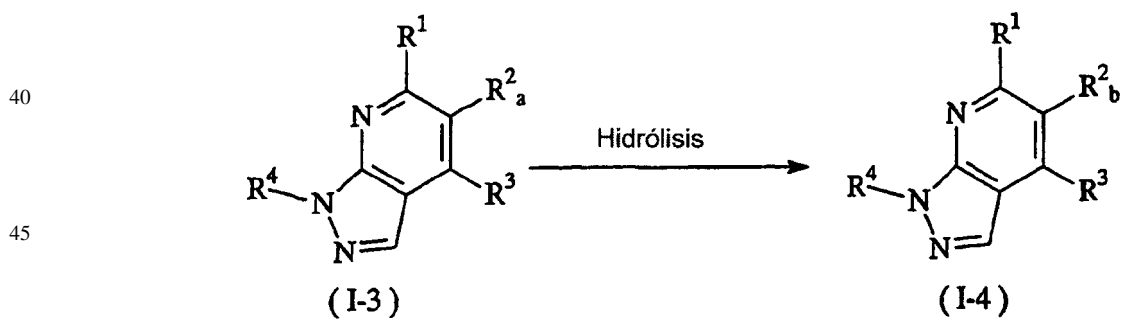
Proceso 1



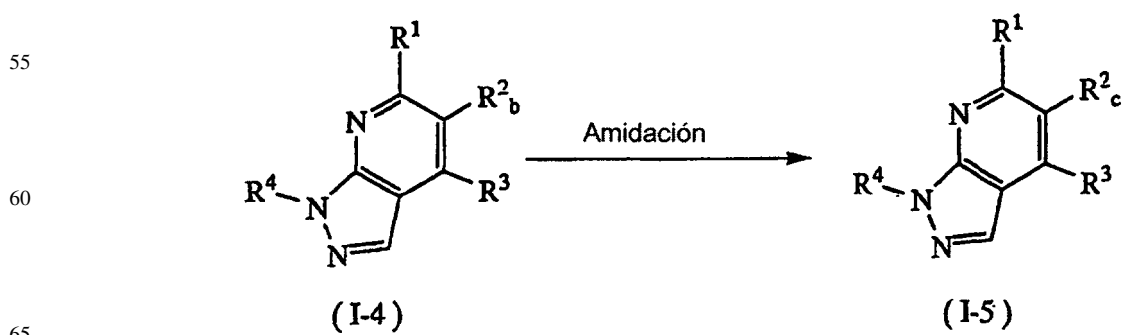
Proceso 2



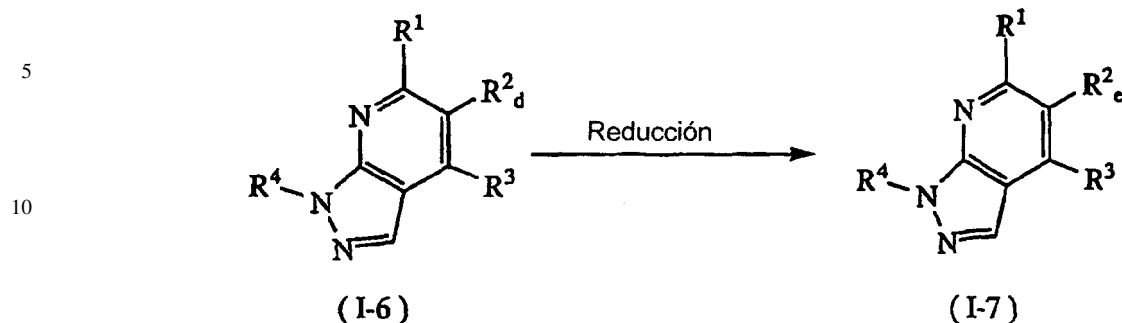
35 Proceso 3



Proceso 4



Proceso 5



en las que

20 cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es como se ha definido anteriormente,

$R^2_a$  es igual que el  $R^2$  anterior pero tiene un carboxi protegido,

$R^2_b$  es igual que el  $R^2$  anterior pero tiene un resto carboxi,

25  $R^2_c$  es igual que el  $R^2$  anterior pero tiene un resto  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ , (en la que cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  es como se ha definido anteriormente)

$R^2_d$  es igual que el  $R^2$  anterior pero tiene un resto  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , y

30  $R^2_e$  es igual que  $R^2_d$  en el que el resto  $-\text{CH}=\text{CH}-$  se ha cambiado por un resto alquileo.

El compuesto partida (II) y (III) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con una manera convencional o de una manera similar a la descrita en las siguientes Preparaciones y/o Ejemplos.

35 Los procesos anteriores pueden realizarse de acuerdo con una manera convencional tal como la descrita en las Preparaciones y/o Ejemplos, o de una manera similar a la misma.

40 Los compuestos de la presente invención pueden purificarse por cualquier método de purificación convencional empleado para purificar compuestos orgánicos tales como recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, cromatografía líquida de alto rendimiento y similares. Los compuestos pueden identificarse por métodos convencionales tales como espectrografía RMN, espectrografía de masas, espectrografía IR, análisis elemental y medición del punto de fusión.

45 Los nuevos derivados de pirazolopiridina (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos apenas poseen una fuerte actividad inhibidora contra fosfodiesterasa III (PDE III), pero poseen una fuerte actividad inhibidora contra fosfodiesterasa IV (PDE IV) y una fuerte actividad inhibidora sobre el factor de necrosis tumoral (TNF).

50 Es decir, los derivados de pirazolopiridina (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores selectivos de fosfodiesterasa IV (PDE IV) e inhibidores de la producción del factor de necrosis tumoral (TNF).

Por consiguiente, los nuevos derivados de pirazolopiridina (I) y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede usarse para el tratamiento profiláctico y terapéutico de enfermedades mediadas por PDE-IV y TNF tales como enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, enfisema, bronquiolitis crónica, rinitis alérgica, etc.), osteoporosis, rechazo de transplantes, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), eosinofilia, enfermedad fibrótica (por ejemplo, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, etc.), (hepatitis aguda y fulminante (vímica alcohólica, inducida por fármacos), esteatosis hepática (esteato-hepatitis alcohólica y no alcohólica), hepatitis crónica (vímica y no vímica), cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, pancreatitis, nefritis, choque por endotoxinas, enfermedades autoinmunes específicas [por ejemplo, espondilitis anquilosante, encefalomiелitis autoinmune, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de pura de serie roja, trombocitopenia idiopática, etc.), lupus eritematoso sistémico (SLE), policandritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica (enfermedad de Wilson, etc.), miastenia grave, enteropatía idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, etc.), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus de tipo I), síndrome de Reiter, uveítis no infectiva, queratitis autoinmune (por ejemplo, queratoconjuntivitis seca, queraconjuntivitis vernal, etc.), fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática, etc.], trastornos dermatológicos asociados con la enzima PDE-IV (tales como psoriasis y otras enfermedades proliferativas de la piel benignas o malignas, dermatitis atópica, y urticaria), trastornos neurodegenerativos tales

como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, caquexia por cáncer, infección vírica, caquexia por SIDA, trombosis, depresión, y similares.

5 Para la administración terapéutica, el compuesto (I), o su profármaco o una sal del mismo puede administrarse solo o en forma de una mezcla preferiblemente con un vehículo o excipiente farmacéutico.

10 El ingrediente activo de esta invención puede usarse en forma de preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma de sólido, semi-sólido o líquido que contiene el compuesto (I), como un ingrediente activo, mezclado con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas (tópicas), enterales, intravenosas, intramusculares, parenterales o intra-mucosa. El ingrediente activo puede formularse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales para pomadas, cremas, parches, comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, solución (solución salina, por ejemplo), emulsión, suspensión (en aceite de oliva, por ejemplo), aerosoles, píldoras, polvos, jarabes, inyecciones, trociscos, cataplasmas, aguas aromáticas, lociones, comprimidos bucales, comprimidos sublinguales, gotas nasales y cualquier otra forma de uso adecuada. Los vehículos que pueden usarse son agua, cera, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, parafina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros vehículos adecuados para usar en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semi-sólida o líquida y además, puede usarse un auxiliar estabilizador espesante y agentes colorantes y perfumes. El compuesto activo se incluye en una composición farmacéutica en una cantidad eficaz suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

20 El ingrediente activo puede formularse por ejemplo, en preparaciones para aplicación oral, preparaciones para inyección, preparaciones para aplicación externa, preparaciones para inyección y preparaciones para aplicación a las membranas de la mucosa.

25 Adicionalmente, el compuesto de esta invención puede usarse en combinación con otros compuestos terapéuticos. En particular, las combinaciones del compuesto inhibidor de PDE4 de esta invención pueden usarse ventajosamente en combinación con i) antagonistas del receptor de leucotrieno, ii) inhibidores de biosíntesis de leucotrieno, iii) inhibidores selectivos de COX-2, iv) estatinas, v) AINE, vi) antagonistas M2/M3, vii) corticoesteroides, viii) antagonistas del receptor de H<sub>1</sub> (histamina), ix) antagonistas del adrenoceptor beta 2, x) interferón, xi) fármacos antivirales para el virus de la hepatitis C (HCV) tales como inhibidor de proteasa, inhibidor de helicasa, inhibidor de polimerasa, o similares, xii) fármaco antiviral para el virus de la hepatitis B tal como lamivudina, xiii) ácido ursodesoxicólico, xiv) glicerina, xv) factor de crecimiento humano (HGF), xvi) ácido aminosalicílico tal como salazosulfapiridina, mesalazina, o similares, xvii) esteroides tales como farnesilato de prednisolona, xviii) inmunosupresores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, tacrolimus, y similares.

35 Los mamíferos que pueden tratarse mediante la presente invención incluyen ganado tal como vacas, caballos, etc., animales domésticos tales como perros, gatos, ratas y seres humanos, preferiblemente seres humanos.

40 Aunque la dosificación de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) variará dependiendo de la edad y estado de cada paciente individual, una dosis sencilla media para un paciente humano de aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg del compuesto (I) puede ser eficaz para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente. En general, las cantidades entre 0,01 mg/kg peso corporal y aproximadamente 1.000 mg/kg peso corporal pueden administrarse por día.

45 Para mostrar las utilidades de los derivados de pirazolopiridina (I) y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención, se ilustran a continuación los datos de ensayo farmacológico del compuesto representativo de los derivados de pirazolopiridina (I).

#### (a) *Inhibición de fosfodiesterasa IV (PDE IV) U937*

##### 50 1. *Método de ensayo*

55 Las células U937 cultivadas se lavaron dos veces y se cultivaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) mediante un raspador de células. Después de la centrifugación, el sedimento celular se suspendió en tampón de homogeneización (desoxicolato [DOC] al 0,5%, 2-mercaptoetanol 5 mM, leupeptina 1  $\mu$ M, PMSF 100  $\mu$ M, p-tosil-L-lisina-clorometil cetona 20  $\mu$ M [TLCK] en PBS). La suspensión celular se sonicó después durante un par de minutos y se homogeneizó mediante un homogeneizador de vidrio-teflón con veinte golpecitos. El homogeneizado se centrifugó a 200 g durante 30 minutos, y el sobrenadante se ultracentrifugó adicionalmente a 100.000 x g durante 90 minutos (4°C). El sobrenadante final se dializó contra tampón de diálisis que era el mismo componente que el tampón de homogeneización sin DOC. El dializado de la preparación enzimática se almacenó a -20°C hasta el ensayo.

60 La actividad de PDE4 se estimó con un sistema de ensayo enzimático SPA con AMP cíclico [<sup>3</sup>H] de fosfodiesterasa (Amersham Pharmacia Biotech), usando una placa Opti-plate de 96 pocillos. Las reacciones se iniciaron por adición de 0,025  $\mu$ Ci/pocillo de AMPc [<sup>3</sup>H] a la mezcla enzimática que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, y diversas concentraciones del compuesto de ensayo o vehículo. CI-930 (10  $\mu$ M final), un inhibidor específico de PDE3, se añadió también a la mezcla de reacción. Después de la incubación a 30°C durante 15 minutos, se añadió una suspensión de perlas de SPA de 50  $\mu$ l a cada pocillo. La placa de pocillos se agitó después durante 20 minutos mediante una mezcladora de placa. La radioactividad en cada pocillo se contó con un Top Counter.

## ES 2 319 797 T3

Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido al 100% (DMSO) y se diluyeron en concentraciones respectivas con la solución final que contenía el 1% v/v de DMSO.

Los valores de  $CI_{50}$  de los compuestos de ensayo para la actividad enzimática de PDE4 se determinaron a partir del análisis de regresión para valores de conversión log-logit del porcentaje de inhibición en los tubos de compuesto tratado comparados con los de control. El porcentaje de inhibición se calculó con la siguiente ecuación: inhibición (%) =  $\{1 - (C-B)/(A-B)\} \times 100$ ; en la que A, B y C se refieren a valores medios de recuentos de radioactividad (dpm) de tubos de control, blanco y compuestos tratados, respectivamente.

### 2. Resultados del ensayo

La siguiente tabla ilustra la actividad inhibidora de PDE-IV del compuesto representativo de fórmula (I):

Ejemplo	Nombre del compuesto	$CI_{50}$ ( $\mu M$ )
73	4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo	<1
84	ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico	<1
89	ácido (2E)-3-[6-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico	<1
91	ácido (2E)-3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico	<1

### (b) Inhibición de la producción de TNF-alfa en células mononucleares de rata

#### 1. Método de ensayo

##### (1) Preparación de células mononucleares de sangre periférica de rata (PBMC)

Ratas Wistar macho de 15 semanas de edad se anestesiaron con éter y la sangre (aproximadamente 15 ml) se recogió con una jeringuilla desechable de la arteria abdominal tras la celiotomía. La sangre recogida se transfirió a un tubo de polietileno que contenía heparina y se añadió a cada tubo un volumen igual de RPMI1640. La sangre diluida se llevó después hasta un volumen de 20 ml de Lympholyte<sup>®</sup> de rata (Cedarlane Laboratories, Canadá) en un tubo para centrifugación de poliestireno. Después de la centrifugación a 3.000 rpm durante 30 minutos, las células situadas en el área central del gradiente se recogieron por capilaridad y se lavaron con 40 ml de RPMI1640 centrifugando dos veces a 1.200 rpm durante 10 minutos. El precipitado se suspendió después en 10 ml de tampón de Tris-amonio-cloruro y se dejó reposar durante 10 minutos para lisar los eritrocitos restantes. Después de la centrifugación a 1.200 rpm durante 10 minutos, el precipitado se lavó dos veces con 50 ml de RPMI1640 por centrifugación. Las PBMC finalmente precipitadas se suspendieron en RPMI1640 que contenía suero bovino fetal al 1% y antibióticos. Después del recuento de células, se preparó la suspensión final a  $3 \times 10^6$  células/ml en el medio de cultivo.

##### (2) Producción de TNF-alfa a partir de PBMC estimuladas

Las PBMC de rata preparadas por el método de gradiente de densidad usando Lympholyte<sup>®</sup> de rata se suspendieron en el medio de cultivo mencionado anteriormente con una concentración de  $3 \times 10^6$  células/ml y 0,5 ml de la suspensión se sembraron en cada pocillo de una placa de cultivo de 24 pocillos. Las células se incubaron en la incubadora de CO<sub>2</sub> durante 24 horas con 0,25 ml de LPS además de 0,25 ml de concentraciones de fármacos o vehículo en el inicio de la incubación. La concentración final de LPS en el medio de incubación era de 1  $\mu g/ml$ . Después de 24 horas, el sobrenadante de cada pocillo por centrifugación a 1.700 rpm durante 10 minutos se almacenó a -80°C hasta el ensayo. Los niveles de TNF-alfa en el medido se midieron por ELISA.

Los valores de  $CI_{50}$  de los fármacos sobre las producciones de citoquina en PBMC estimuladas por LPS se estimaron por análisis de regresión para los valores relativos del nivel de citoquina en los pocillos tratados con fármaco comparados con aquellos tratados con vehículo.

## 2. Resultados del ensayo

La siguiente tabla ilustra la actividad inhibidora sobre la producción de TNF-alfa en ratas del compuesto representativo de fórmula (I):

Ejemplo	Nombre del compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM)
73	4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo	27,0
84	ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico	62,7
89	ácido (2E)-3-[6-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico	85,6
91	ácido (2E)-3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico	15,7

## Mejor modo para realizar la invención

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los ejemplos no pretenden ser limitaciones sobre el alcance de la presente invención de ninguna manera y, por lo tanto, no deben considerarse así. Adicionalmente, no debe considerarse que los compuestos descritos en los siguientes ejemplos forman el único género considerado como la invención y cualquier combinación de los compuestos o sus restos puede ser por sí mismo un género. Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos pueden usarse para preparar estos compuestos.

Los materiales de partida e intermedios se preparan por aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo métodos como los descritos en los Ejemplos de Referencia o sus equivalentes químicos obvios.

Las abreviaturas, símbolos y términos usados en las Preparaciones, Ejemplos y Fórmulas tienen los siguientes significados.

AcOH	Ácido acético
BuOH	Butanol
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
DMF	N,N-dimetilformamida
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtOAc o AcOEt	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HCl	Ácido clorhídrico
MeOH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnesio
NaHCO <sub>3</sub>	Hidrogenocarbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
Pd/C	Paladio sobre carbono en polvo
THF	Tetrahidrofurano

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 1

Una mezcla de 3-clorobenzaldehído (2 g), acetoacetato de etilo (1,94 g), AcOH (0,23 ml), piperidina (0,23 ml) en ciclohexano (40 ml) se calentó a reflujo azeotrópicamente durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío dando 2-acetil-3-(3-clorofenil)acrilato de etilo (4,19 g) en forma de un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (1, 2H, t, J = 7 Hz), 1,36 (1, 8H, t, J = 7 Hz), 2,36 (1, 2H, s), 2,44 (1, 8H, s), 4,33 (0, 8H, c, J = 7 Hz), 4,34 (1, 2H, c, J = 7 Hz), 7,46-7,55 (2H, m), 7,61-7,74 (3H, m).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 1.

### Preparación 2

*2-(Metoxiacetil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de terc-butilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (4, 5H, s), 1,54 (4, 5H, s), 2,33 (1, 5H, s), 2,36 (1,5, s), 3,42 (1, 5H, s), 3,45 (1, 5H, s), 4,17 (1H, s), 4,39 (1H, s), 7,49-7,64 (2H, m), 8,43-8,51 (2H, m).

### Preparación 3

*(2Z)-2-Acetil-3-(2-cloro-4-piridil)acrilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 2,37 (3H, s), 4,34 (2H, c, J = 7 Hz), 7,17 (1H, d, J = 77 Hz), 7,29 (1H, s), 7,50 (1H, s), 8,40 (1 H, d, J = 7 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 254 (M+1).

*(2E)-2-Acetil-3-(2-cloro-4-piridil)acrilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 4,33 (2H, c, J = 7 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 7,34 (1H, s), 7,44 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 7 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 254 (M+1).

### Preparación 4

*(2Z)-3-(5-Bromo-3-piridil)-2-(metoxiacetil)acrilato de terc-butilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 5 1,55 (9H, s), 3,42 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,57 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,65 (1 H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 358 (M+2), 356 (M).

*(2E)-3-(5-Bromo-3-piridil)-2-(metoxiacetil)acrilato de terc-butilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (9H, s), 3,44 (3H, s), 4,37 (2H, s), 7,57 (1H, s), 7,98 (1H, t, J = 1 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1 Hz), 8,69 (1 H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 358 (M+2), 356 (M).

### Preparación 5

*2-Acetil-3-(5-bromo-3-piridil)acrilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,35 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 3,40 (1, 5H, s), 3,43 (1, 5H, s), 4,19 (1H, s), 4,32 (1 H, c, J = 7 Hz), 4,33 (1H, c, J = 7 Hz), 4,34 (1H, s), 7,65 (0, 5H, s), 7,68 (0, 5H, s), 7,89 (0, 5H, t, J = 1 Hz), 7,9 4(0, 5H, t, J = 1 Hz), 8,55 (0, 5H, d, J = 1 Hz), 8,58 (0, 5H, d, J = 1 Hz), 8,67 (0, 5H, d, J = 1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 330 (M+2), 328 (M).

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 6

#### *2-Acetil-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,29 (2H, t, J = 7 Hz), 1,35 (1H, t, J = 7 Hz), 2,36 (3H, s), 2,39 (1 H, s), 2,45 (2H, s), 4,34 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,57 (0,67H, s), 7,61 (0,33H, s), 8,44 (1H, s), 8,47 (0,33H, s), 8,50 (0,67H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 234 (M+1).

10

### Preparación 7

#### *3-(5-Bromo-3-piridil)-2-(metoxiacetil)acrilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,28 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,35 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 3,40 (1, 5H, s), 3,43 (1, 5H, s), 4,19 (1H, s), 4,32 (1 H, c, J = 7 Hz), 4,33 (1H, c, J = 7 Hz), 4,34 (1H, s), 7,65 (0, 5H, s), 7,67 (0, 5H, s), 7,89 (0, 5H, t, J = 1 Hz), 7,94 (0, 5H, t, J = 1 Hz), 8,55 (0, 5H, d, J = 1 Hz), 8,58 (0, 5H, d, J = 1 Hz), 8,67 (0, 5H, d, J = 1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1 Hz)

20 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 330 (M+2), 328 (M).

### Preparación 8

25 *2-[(Ciclopropilmetoxi)acetil]-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de terc-butilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,19-0,25 (2H, m), 0,50-0,59 (2H, m), 1,07-1,13 (1 H, m), 1,51 (4, 5H, s), 1,54 (4, 5H, s), 2,34 (1, 5H, s), 2,35 (1, 5H, s), 3,34 (1H, d, J = 7 Hz), 3,39 (1H, d, J = 7 Hz), 4,24 (1H, s), 4,47 (1H, s), 7,53 (0, 5H, s), 7,63 (1H, s), 7,65 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,45 (0, 5H, s), 8,55 (0, 5H, s)

30

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 331 (M+1).

### Preparación 9

35

#### *3-(5-Bromo-3-piridil)-2-[(ciclopropilmetoxi)acetil]acrilato de terc-butilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,15-0,30 (2H, m), 0,50-0,62 (2H, m), 1,07-1,15 (1H, m), 1,53 (9H, s), 3,28-3,40 (2H, d, J = 7 Hz), 4,30 (2H; s), 7,8-7,91 (2H, m), 8,53-8,60 (2H, m)

40

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 398 (M+2), 396 (M).

### Preparación 10

45

#### *2-[(Ciclohexilmetoxi)acetil]-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de terc-butilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,90-0,95 (2H, m), 1,15-1,20 (3H, m), 1,50 (4, 5H, s), 1,52 (4, 5H, s), 1,63-1,76 (6H, m), 2,34 (1,5H), 2,35 (1, 5H, s), 3,25 (1H, d, J = 7 Hz), 3,33 (1H, d, J = 7 Hz), 4,19 (1H, s), 4,41 (1H, s), 7,49-7,51 (1H, m), 7,60-7,61 (1H, m), 8,41-8,44 (1H, m), 8,49-8,51 (1H, m)

50

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 374 (M+1).

55 Preparación 11

#### *2-(Ciclohexilcarbonil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,10-1,30 (4H, m); 1,27 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,34 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,64-1,89 (6H, m), 2,34 (1, 5H, s), 2,35 (1, 5H, s), 2,83-2,93 (1H, m), 4,3 1 (1H, c, J = 7 Hz), 4,33 (1H, c, J = 7 Hz), 7,50 (0, 5H, s), 7,53 (0, 5H, s), 7,57 (0, 5H, s), 7,69 (0, 5H, s), 8,44 (1H, s), 8,45 (0, 5H, s), 8,49 (0, 5H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) (m/z) 302 (M+1).

65

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 12

#### *2-([terc-Butil(difenil)silil]oxi)acetil-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,00 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 2,40 (3H, s), 4,28 (2H, c, J = 7 Hz), 4,35 (2H, s), 7,25-7,32 (6H, m), 7,50-7,55 (4H, m), 7,75 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 488 (M+1).

10

### Preparación 13

#### *2-Acetil-3-(4-clorofenil)acrilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,25-1,38 (3H, m), 2,36 (1H, s), 2,42 (2H, s), 4,26-4,39 (2H, m), 7,32-7,44 (4H, m), 7,52 (0,67H, s), 7,61 (0,33H, s).

### Preparación 14

20

#### *2-Acetil-3-(2-clorofenil)acrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,18 (1,8H, t, J = 8 Hz), 1,35 (1,2H, t, J = 8 Hz), 2,24 (1,2H, s), 2,47 (1,8H, s), 4,24 (1,2H, c, J = 8 Hz), 4,32 (0,8H, c, J = 8 Hz), 7,20-7,38 (2H, m), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,88 (0,6H, s), 7,96 (0,4H, s).

25

### Preparación 15

30 Una mezcla de 5-amino-1-etilpirazol (250 mg) y 2-acetil-3-(3-clorofenil)acrilato de etilo (568 mg) se calentó a 130°C durante 3 horas. Después de enfriar, el residuo se evaporó. El residuo se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:7) dando 4-(3-clorofenil)-1-etil-6-metil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (271 mg) en forma de un aceite amarillo.

35

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,10 (3H, t, J = 7 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7 Hz), 2,74 (3H, s), 3,05-3,13 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 7,37-7,50 (4H, m), 7,85 (1H, s).

### Preparación 16

40 Una mezcla de 5-metilnicotinaldehído (400 mg), benzoilacetato de etilo (635 mg), AcOH (0,15 ml), piperidina (0,15 ml) en EtOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la evaporación, el residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró al vacío dando (2Z)-2-benzoil-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo (986 mg) en forma de un aceite amarillo.

45

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 2,20 (3H, s), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 7,41-7,48 (3H, m), 7,58 (1H, t, J = 7 Hz); 7,90 (2H, s), 7,93 (1H, d, J = 7 Hz), 8,32 (1H, s), 8,42 (1H, s)

50

EM (ENI<sup>+</sup>) 296 (M+1).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 16.

55

### Preparación 17

#### *(2Z)-3-(5-Metil-3-piridil)-2-(2-tienilcarbonil)acrilato de etilo*

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 2,24 (3H, s), 4,29 (2H; q, J = 7 Hz), 7,05-7,07 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 3 Hz), 7,89 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,47 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 302 (M+1).

65

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 18

#### *2-(4-Metoxibenzoil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 2,20 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 8 Hz), 8,30 (1H, s), 8,41 (1H, s).

### Preparación 19

10

A una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (3,00 g) y ciclohexanocarboxaldehído (2,84 g) en MeOH (30 ml) se le añadió piperidina (0,209 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 48 h. El disolvente se separó por evaporación, y el residuo se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos, un gradiente lineal de EtOAc del 0 al 15% durante 60 min) dio 3-ciclohexil-2-(ciclopropilcarbonil) acrilato de metilo en forma de un aceite incoloro (3,72 g).

15

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  0,98 (2H, m), 1,12-1,33 (6H, m), 1,68-13,77 (5H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 2,27-2,49 (1H, m), 3,78 y 3,84 (3H, s), 6,71 y 6,71 (1H, d, J = 10,2 y 10,6 Hz, respectivamente).

20

### Preparación 20

A una solución agitada de 5-bromonicotinaldehído (1 g) y etiniltrimetilsilano (792 mg) en Et<sub>3</sub>N (15 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (124 mg) y yoduro de cobre (I) (51 mg). Después de 4 horas, la mezcla resultante se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con NH<sub>3</sub> ac. dil., agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 5-[(trimetilsilil)etinil]nicotinaldehído en forma de un aceite ligeramente amarillo.

25

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  0,28 (9H, s), 8,20 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,97 (1H, s), 10,09 (1H, s).

30

### Preparación 21

Una mezcla de 6-cloronicotinaldehído (1 g), 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (1,36 g), AcOH (0,04 ml), piperidina (0,028 ml) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:2) dando (2Z)-2-benzoil-3-(6-cloro-3-piridil)acrilato de etilo (2,018 g) en forma de un aceite amarillo.

40

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 4,24 (2H, c, J = 7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7 Hz), 7,45 (2H, t, J = 7 Hz), 7,59 (2H, t, J = 7 Hz), 7,88 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4 Hz)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 21.

45

### Preparación 22

#### *3-(5-Metil-3-piridil)-2-pentanoilacrilato de etilo*

50

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  0,88 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,44 (5H, m), 2,33 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 7 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7 Hz), 7,48 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,44 (2H, s).

### Preparación 23

#### *2-[(5-Metil-3-isoxazolil)carbonil]-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

##### *Isómero principal*

60

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 2,28 (3H, s), 2,45 (3H, s), 4,26 (2H, c, J = 7 Hz), 6,50 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,90 (1H, s)

##### *Isómero minoritario*

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 2,54 (3H, s), 4,36 (2H, c, J = 7 Hz), 6,48 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,16 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 24

#### *3-(4-Amino-3,5-diclorofenil)-2-(ciclopropilcarbonil)acrilato de metilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,00 y 1,06 (2H, m), 1,20 y 1,28 (2H, m), 2,11 y 2,23 (1H, m), 3,82 y 3,89 (3H, s), 4,79 y 4,83 (2H, s a), 7,32 y 7,34 (2H, s), 7,45 y 7,50 (1H, s).

### Preparación 25

10

#### *2-Isobutiril-3-(2-metil-4-piridil)acrilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,06 (3H, d, J = 7 Hz), 1,19 (3H, d, J = 7 Hz), 1,25 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,33 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 2,56 (1, 5H, s), 2,57 (1, 5H, s), 2,65 (0, 5H, sep, J = 7 Hz), 3,15 (0, 5H, sep, J = 7 Hz), 4,29 (1H, c, J = 7 Hz), 4,30 (1H, c, J = 7 Hz), 7,03-7,15 (2H, m), 7,48 (0, 5H, s), 7,65 (0, 5H, s), 8,50-8,55 (1H, m)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 262 (M+1).

### 20 Preparación 26

#### *2-Isobutiril-3-{5-[(trimetilsilil)etnil]-3-piridil}acrilato de etilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,01 (9H, s), 0,83 (6H, d, J = 7 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (1H, h, J = 7 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7 Hz), 7,00 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,39 (2H, s).

### Preparación 27

#### *3-(2-Cloro-4-piridil)-2-(ciclopentilcarbonil)acrilato de etilo*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,27 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,34 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,52-1,77 (6H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,83 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 3,35 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,30 (1H, c, J = 7 Hz), 4,32 (1H, c, J = 7 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,29 (0, 5H, s), 7,35 (0, 5H, s), 7,45 (0, 5H, s), 7,57 (0, 5H, s), 8,39-8,44 (1H, m)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 308 (M+1).

### Preparación 28

40

#### *(2Z)-2-(4-Metoxibenzoil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 2,20 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 8 Hz), 8,30 (1H, s), 8,41 (1H, s).

### Preparación 29

#### *2-Acetil-3-(5-cloro-2-tienil)acrilato de etilo*

50

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,35 (1,2H, t, J = 8 Hz), 1,40 (1,8H, t, J = 8 Hz), 2,40 (1,8H, s), 2,50 (1,2H, s), 4,31 (0,8H, c, J = 8 Hz), 4,43 (1,2H, c, J = 8 Hz), 6,95 (0,4H, d, J = 5 Hz), 7,20-7,25 (1,6H, m), 7,62 (0,6H, s), 7,71 (0,4H, s).

### 55 Preparación 30

#### *(2Z)-2-Benzoil-3-(5-bromo-3-piridil)acrilato de etilo*

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,17 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,25 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 1,11 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,53 (1H, s).

### Preparación 31

#### *2-Benzoil-3-ciclohexilacrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,12 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,35-1,48 (2H, m), 1,80-2,06 (8H, m), 3,23-3,32 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 6,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45-7,52 (3H, m), 7,58-7,66 (2H, m).

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 32

#### *2-Benzoil-3-(3-piridil)acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,19 (3H, t, J = 8 Hz), 4,25 (2H, c, J = 8 Hz), 7,16 (1H, m), 7,41-7,50 (2H, m), 7,55-7,66 (2H, m), 7,90-7,97 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 6,2 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2 Hz).

### Preparación 33

10

#### *2-Benzoil-3-(2-cloro-4-piridil)acrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,21 (3H, t, J = 8 Hz), 4,27 (2H, c, J = 8 Hz), 7,10 (1H, d a, J = 5 Hz), 7,40-7,55 (3H, m), 7,62 (1H, br t, J = 7 Hz), 7,79 (1H, s), 7,53-7,94 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 7 Hz).

15

### Preparación 34

#### *2-Benzoil-4-ciclohexil-2-butenato de etilo*

20

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  0,54-1,00 (5H, m), 1,07 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,19 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,60 (6H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 4,00-4,19 (2H, m), 4,81-4,97 (1H, m), 7,45-7,60 (3H, m), 7,97-8,13 (2H, m).

### Preparación 35

#### *2-(2-Fluorobenzoil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,20 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,25 (3H, s), 4,26 (2H, c, J = 6,8 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,7, 8,0 Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,51-7,59 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J = 7,7, 7,9 Hz), 8,33 (1H, s), 8,40 (1H, s).

30

### Preparación 36

#### *2-Benzoil-3-(5-cloro-2-tienil)acrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,13 (3H, t, J = 8 Hz), 4,19 (2H, c, J = 8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 5 Hz), 7,44-7,52 (3H, m), 7,62 (1H, t a, J = 8 Hz), 7,89 (1H, s), 7,93-7,99 (2H, m).

40

### Preparación 37

#### *2-Isobutiril-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,09 (4H, d, J = 7 Hz), 1,20 (2H, t, J = 7 Hz), 1,29 (2H, t, J = 7 Hz), 1,33 (1H, t, J = 7 Hz), 2,34 (2H, s), 2,36 (1H, s), 2,68-2,78 (2/3H, m), 3,14-3,23 (1/3H, m), 4,31 (4/3H, c, J = 7 Hz), 4,34 (2/3H, c, J = 7 Hz), 7,49-7,71 (2H, m), 8,44-8,50 (2H, m).

### Preparación 38

#### *(2Z)-2-Benzoil-3-(5-cloro-3-piridil)acrilato de etilo*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 7,47 (2H, t, J = 7 Hz), 7,57-7,63 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 7 Hz), 8,47 (2H, dd, J = 7, 1 Hz).

### Preparación 39

#### *2-Benzoil-3-fenilacrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,18 (3H, t, J = 8 Hz), 4,23 (2H, c, J = 8 Hz), 7,20-7,60 (8H, m), 7,91-7,99 (3H, m).

65

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 40

#### *(2Z)-2-Benzoil-3-(5-metoxi-3-piridil)acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 3,63 (3H, s), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 7,19 (1 H, s), 7,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,57-7,60 (1H, m), 7,93-7,98 (3H, m), 8,20 (1H, d, J = 1 Hz), 8,24 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 312 (M+1).

10

### Preparación 41

#### *2-(3-Metilbutanoil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,93 (3H, d, J = 7 Hz), 0,99 (3H, d, J = 7 Hz), 1,29 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,33 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 2,18-2,30 (1H, m), 2,34 (1, 5H, s), 2,38 (1, 5H, s), 2,47 (1H, d, J = 7 Hz), 2,60 (1H, d, J = 7 Hz), 4,31 (1H, c, J = 7 Hz), 4,35 (1H, c, J = 7 Hz), 7,51-7,64 (2H, m), 8,45-8,50 (2H, m).

### 20 Preparación 42

#### *2-(Ciclopropilacetil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,03-0,07 (1H, m), 0,15-0,21 (1H, m), 0,50-0,56 (1H, m), 0,58-0,64 (1H, m), 0,97-1,13 (1H, m), 1,28 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,34 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 2,34 (1, 5H, s), 2,35 (1, 5H, s), 2,50 (1H, d, J = 7 Hz), 2,66 (1H, d, J = 7 Hz), 4,30 (1H, c, J = 7 Hz), 4,33 (1H, c, J = 7 Hz), 7,53-7,65 (2H, m), 8,43-8,49 (2H, m).

### Preparación 43

30

#### *3-(5-Cloro-2-tienil)-2-isobutirilacrilato de etilo*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,15 (3H, d, J = 7 Hz), 1,18 (3H, d, J = 7 Hz), 1,34 (1, 5H, s), 1,40 (1, 5H, s), 3,04-3,18 (1H, m), 4,29 (1H, c, J = 7 Hz), 4,42 (1H, c, J = 7 Hz), 6,90 (0, 5H, d, J = 3 Hz), 6,93 (0, 5H, d, J = 3 Hz), 7,15 (0, 5H, d, J = 3 Hz), 7,21 (0, 5H, d, J = 3 Hz).

### Preparación 44

#### *3-(5-Bromo-3-piridil)-2-isobutirilacrilato de etilo*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,08 (1,8H, d, J = 8 Hz), 1,18 (1,2H, d, J = 8 Hz), 1,25-1,38 (3H, m), 2,75 (0,6H, m), 3,15 (0,4H, m), 4,21-4,40 (2H, m), 7,49 (0,4H, s), 7,65 (0,6H, s), 7,84 (0,6H, s a), 7,91 (0,4H, s a), 8,04 (0,6H, s a), 8,56 (0,4H, s a), 8,67 (1 H, m).

### Preparación 45

#### *3-(5-Bromo-3-piridil)-2-(ciclopentilcarbonil)acrilato de etilo*

50

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,44-1,96 (8H, m), 3,00 (1H, tt, J = 7,7 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,84 (1H, t, J = 2 Hz), 8,55 (1H, t, J = 2 Hz), 8,92 (1H, s).

### 55 Preparación 46

#### *3-(2-Cloro-4-piridil)-2-(ciclopropilcarbonil)acrilato de metilo*

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,05-1,12 (4H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 3,89 (3H, s), 7,21 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,58 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 5,4 Hz).

### Preparación 47

#### *3-(3-Clorofenil)-2-(metoxiacetil)acrilato de metilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  3,40 (1,8H, s), 3,43 (1,2H, s), 3,83 (1,2H, s), 3,85 (1,6H, s), 4,16 (1,6H, s), 4,35 (1,2H, s), 7,24-7,45 (4H, m), 7,70 (0,4H, s), 7,74 (0,6H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 48

#### *2-(Ciclopropilcarbonil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de metilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,01-1,07 (2H, m), 2,22-2,29 (2H, m), 2,04-2,12 (0, 5H, m), 2,25-2,32 (0, 5H, m), 2,34 (1, 5H, s), 2,37 (1, 5H, s), 3,86 (3H, s), 7,55-7,70 (2H, m), 8,43-8,51 (2H, m)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 246 (M+1).

10

### Preparación 49

#### *3-(5-Cloro-3-piridil)-2-(metoxiacetil)acrilato de metilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  3,40 (1, 5H, s), 3,43 (1, 5H, s), 3,84 (1, 5H, s), 3,88 (1, 5H, s), 4,20 (1H, s), 4,34 (1H, s), 7,65-7,80 (2H, m), 8,51 (1H, s a), 8,58 (1H, s a).

### Preparación 50

20

#### *2-Benzoil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilato de etilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,14 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,49-1,68 (2H, m), 2,30-2,48 (1H, m), 3,22-3,32 (2H, m), 3,62-3,70 (2H, m), 3,86-3,94 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 6,7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,47 (2H, dd, J = 7,7,7,7 Hz), 7,55-7,62 (2H, m), 7,86-7,92 (1H, m).

### Preparación 51

30

#### *2-Butiril-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,67 (2H, tc, J = 7,7 Hz), 2,30 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 7 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,44 (1H, s).

35

### Preparación 52

#### *3-(5-Cloro-3-piridil)-2-isobutirilacrilato de etilo*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,09 (3,6H, d, J = 7 Hz), 1,19 (2,4H, d, J = 7 Hz), 1,20 (1,8H, t, J = 7 Hz), 1,24 (1,2H, t, J = 7 Hz), 2,75 (0,6H, sep, J = 7 Hz), 3,15 (0,4H, sep, J = 7 Hz), 4,33 (1,2H, c, J = 7 Hz), 4,35 (0,8H, c, J = 7 Hz), 7,51 (0, 5H, s), 7,65-7,78 (1, 5H, m), 8,50-8,59 (2H, m)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 282 (M+1).

45

### Preparación 53

#### *2-(Ciclobutilcarbonil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de metilo*

50

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,99-2,47 (6H, m), 2,34 (1, 5H, s), 2,35 (1, 5H, s), 3,70-3,79 (1H, m), 3,84 (3H, s), 7,45-7,68 (2H, m), 8,42-8,47 (2H, m)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 260 (M+1).

55

### Preparación 54

#### *2-(Isopropoxiacetil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de terc-butilo*

60

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,15 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23 (3H, d, J = 7 Hz), 1,51 (4, 5H, s), 1,56 (4, 5H, s), 2,34 (1, 5H, s), 2,35 (1, 5H, s), 3,55-3,71 (1H, m), 4,20 (1, 5H, s), 4,44 (1, 5H, s), 7,50-7,66 (2H, m), 8,41-8,51 (2H, m)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 320 (M+1).

65

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 55

#### *2-(3,3-Dimetilbutanoil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,04 (4, 5H, s), 1,08 (4, 5H, s), 1,29 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 1,35 (1, 5H, t, J = 7 Hz), 2,34 (1, 5H, s), 2,35 (1, 5H, s), 2,48 (1H, s), 2,63 (1H, s), 4,30 (1H, c, J = 7 Hz), 4,33 (1H, c, J = 7 Hz), 7,47-7,60 (2H, m), 8,44-8,49 (2H, m)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 290 (M+1).

10

### Preparación 56

#### *2-(Ciclopropilcarbonil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de metilo*

15

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,05-1,12 (2H, m), 1,23-1,30 (2H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 3,87 (3H, s), 7,64 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,55 (1H, s).

### 20 Preparación 57

#### *3-(5-Cloro-3-piridil)-2-(ciclopropilcarbonil)acrilato de metilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,04-1,11 (2H, m), 1,22-1,30 (2H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 3,86 (3H, s), 7,64 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,55 (2H, s).

### Preparación 58

#### 30 *3-(5-Cloro-2-tienil)-2-(ciclopropilcarbonil)acrilato de metilo*

##### *Isómero principal*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  0,95-1,34 (4H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 4 Hz), 7,70 (1H, s).

##### *Isómero minoritario*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  0,95-1,34 (4H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,95 (1H, d, J = 4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 4 Hz), 7,67 (1H, s).

### Preparación 59

45

#### *3-(2-Cloro-4-piridil)-2-isobutirilacrilato de etilo*

##### *Isómero principal*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,06 (6H, d, J = 6 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7 Hz), 2,69 (1H, cc, J = 6, 6 Hz), 4,27-4,36 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 6 Hz).

##### *Isómero minoritario*

55

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,19 (6H, d, J = 6 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 3,14 (1H, cc, J = 6, 6 Hz), 4,27-4,36 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 6 Hz), 7,34 (1H, s), 7,45 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 6 Hz).

### 60 Preparación 60

#### *3-(5-Metil-3-piridil)-2-propionilacrilato de etilo*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,13 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 2,33 (3H, s), 2,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7 Hz), 7,45 (1H, s), 7,64 (1H, s), 8,44 (2H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 61

#### *2-(2-Etilbutanoil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,88(2H, t, J = 7 Hz), 0,91 (4H, t, J = 7 Hz), 1,29 (1H, t, J = 7 Hz), 1,34 (2H, t; J = 7 Hz), 1,40-1,57 (2H, m), 1,64-1,83 (2H, m), 2,34 (1H, s), 2,35 (2H, s), 2,85-2,94 (1H, m), 4,31 (2/3H, c, J = 7 Hz), 4,33 (4/3H, c, J = 7 Hz), 7,51-7,76 (2H, m), 8,43-8,50 (2H, m)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 290 (M+1).

10

### Preparación 62

#### *2-(Etoxiacetil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,21 (4H, t, J = 7 Hz), 1,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,34 (2H, s), 2,36 (1H, s), 3,54 (1,3H, c, J = 7 Hz), 3,56 (0,7H, c, J = 7 Hz), 4,22 (1,3H, s), 4,32 (1,3H, c, J = 7 Hz), 4,33 (0,7H, c, J = 7 Hz), 4,38 (0,7H, s), 7,55-7,59 (1H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 8,44-8,50 (2H, m)

20 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 278 (M+1).

### Preparación 63

25 *3-(5-Bromo-3-piridil)-2-(ciclopropilcarbonil)acrilato de metilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,07 (2H, m), 1,28 (2H, m), 2,10 y 2,27 (1H, m), 3,87 (3H, s), 7,56 y 7,63 (1H, s), 7,89 y 7,92 (1H, m), 8,58 (1H, m), 8,66 y 8,68 (1H, m).

### Preparación 64

#### *(2Z)-2-(4-Fluorobenzoil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de etilo*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,21 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,21 (3H, s), 4,25 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,11 (2H, dd, J = 8,5, 8,5 Hz), 7,42 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,95 (2H, dd, J = 8,5, 7,8 Hz), 8,33 (1H, s), 8,41 (1H, s).

### Preparación 65

40 *(2Z)-2-Benzoil-3-(3-quinolinil)acrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,26 (3H, t, J = 6,5 Hz), 4,27 (2H, c, J = 6,5 Hz), 7,38-7,66 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,01 (2H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 8,04-8,30 (4H, m).

45

### Preparación 66

50 A una solución enfriada en hielo de 1-etil-6-hidroxi-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (560 mg) y Et<sub>3</sub>N (446 mg) en DCM (8,4 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (566 mg) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 1-3%) dando 5-ciano-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il tfluorometanosulfonato (750 mg) en forma de un sólido amarillo.

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,53 (3H, s), 4,57 (2H, c, J = 7 Hz), 7,90 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,77 (1H, s).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 115 mencionado más adelante.

60

### Preparación 67

#### *Sulfato de bis(N-[[4-(5-bromo-3-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N,N-dietiletanaminio*

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,37(9H, t, J = 6,7 Hz), 1,53 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,64-1,81 (2H, m), 1,82-2,18 (6H, m), 3,17 (6H, c, J = 6,7 Hz), 3,82-3,93 (1H, m), 4,56 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,09 (2H, s), 7,26 (1H, s), 7,66 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,74 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Preparación 68

5 A una solución enfriada en hielo de (2E)-3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol (44 mg) y diisopropiletilamina (20 mg) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (13,5 mg) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se secó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 0-2%). Se obtuvo carbonato de (2E)-3-[1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-il metilo en forma de un aceite transparente.

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,55-4,65 (4H, m), 4,69 (2H, s), 5,75 (1H, td, J = 5,4, 12,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,56 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,51 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 1

15 A una solución agitada de 4-(3-clorofenil)-1-etil-6-metil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (135 mg) en THF (3 ml) se le añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (97,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:5) dando 4-(3-clorofenil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de etilo (47 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,75 (3H, s), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,35-7,50 (4H, m), 7,85 (1 H, s)

25 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 344 (M+1).

### Ejemplo Comparativo 2

30 Una mezcla de 2-(metoximetil)-3-(5-metil-3-piridil)acrilato de terc-butilo (1,26 g) y 5-amino-1-etilpirazol (481 mg) en terc-BuOH (14 ml) se calentó a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla se disolvió en THF (14 ml). A esto se le añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (982 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:1) dando 1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (1,23 g) en forma de un cristal incoloro.

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (9H, s), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 4,85 (2H, s), 7,6 (1H, d, J = 1 Hz), 7,83 (1H, s), 8,57 (2H, s);

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 383 (M+1)

45 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 2.

### Ejemplo Comparativo 3

50 *4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,77 (3H, s), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1 Hz), 7,82 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 7 Hz)

55 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 345 (M+1)

pf. 109-110°C.

### Ejemplo Comparativo 4

*4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo*

65 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33 (9H, s), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 3,43 (3H, s), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 4,85 (2H, s), 7,84 (1H, s), 7,97 (1H, t, J = 1 Hz), 8,68 (1H, t, J = 1 Hz), 8,83 (1H, t, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 449 (M+2), 447 (M).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 5

#### *4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 2,37 (3H, s), 4,34 (2H, c, J = 7 Hz), 7,17 (1H; d, J = 7 Hz), 7,29 (1H, s), 7,50 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 7 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 391 (M+2), 389 (M).

10

### Ejemplo Comparativo 6

#### *1-etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,06 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s); 2,76 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,55 (2H, s).

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+1).

20

### Ejemplo Comparativo 7

#### *4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

25  $^1\text{H-RMN (CDCl}_3) \delta$  1,13 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (H, t, J = 7 Hz), 3,40 (3H, s), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 4,85 (2H, s), 7,87 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 1 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 421 (M+2), 419 (M).

30

### Ejemplo Comparativo 8

#### *6-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,18-0,23 (2H, m), 0,49-0,55 (2H, m), 1,05-1,1 (1H, m), 1,31 (9H, s), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,35 (2H, d, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 4,95 (2H, s), 7,61 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,57 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 423 (M+1).

40

### Ejemplo Comparativo 9

#### *4-(5-Bromo-3-piridil)-6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,18-0,22 (2H, m), 0,50-0,57 (2H, m), 1,13-1,16 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 3,35 (2H, d, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,95 (2H, s); 7,83 (1H, s), 7,97 (1H, t, J = 1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 489 (M+2), 487 (M).

50

### Ejemplo Comparativo 10

#### *6-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de de terc-butilo*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,87-0,94 (2H, m), 1,13-1,27 (3H, m), 1,31 (9H, s), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 1,63-1,80 (6H, m), 2,44 (3H, s), 3,30 (2H, d, J = 7 Hz), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 4,88 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,57 (2H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 465 (M+1).

60

### Ejemplo Comparativo 11

#### *6-Ciclohexil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,09 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31-1,44 (4H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,72-1,99 (6H, m), 2,42 (3H, s), 2,87-2,97 (1H, m), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 4,70 (2H, c, J = 7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 12

#### *1,6-Dimetil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,05 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,77 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 4,18 (3H, s), 7,53 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,58 (2H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 311 (M+1).

10

### Ejemplo Comparativo 13

#### *1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,94 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 7,45-7,47 (3H, m), 7,67-7,80 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,59 (2H, dd, J = 7,1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 387 (M+1).

20

### Ejemplo Comparativo 14

#### *1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-(2-tienil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,03 (3H, t, J = 7 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 4 Hz), 7,70 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,61 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 15

#### *1-Etil-6-(4-metoxifenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,97 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,56 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 16

40

#### *6-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,03 (9H, s), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 5,15 (2H, s), 7,30-7,40 (6H, m), 7,63 (1H, s), 7,67-7,72 (4H, m), 7,85 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,56 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 579 (M+1).

### Ejemplo Comparativo 17

#### *4-(5-Clorofenil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,05 (3H, t, J = 8 Hz), 1,55 (3H, t, J = 8 Hz), 2,74 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 8 Hz), 4,59 (2H, c, J = 8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,48 (2H, c, J = 8 Hz), 7,82 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 18

60

#### *4-(2-Clorofenil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,92 (3H, t, J = 8 Hz), 1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 2,81 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 8 Hz), 4,60 (2H, q, J = 8 Hz), 7,25-7,46 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, s).

65

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 19

A una solución agitada de 1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en tolueno (2,5 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 N en tolueno (0,92 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 hora. Se añadió más hidruro de diisobutilaluminio 1 N en tolueno (0,4 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2,5 horas. Se añadió más hidruro de diisobutilaluminio 1 N en tolueno (0,52 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera, se filtró a través de un lecho corto de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (2:1) dando [1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (53 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,56 (3H, s), 4,60 (2H, s), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 4,92 (2H, s), 7,81 (1 H, s), 7,84 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,66 (1H, s)

EM ( $\text{ENI}^+$ ) m/z 313 (M+1)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 19.

### Ejemplo 20

*[6-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,25-0,30 (2H, m), 0,58-0,63 (2H, m), 1,13-1,17 (1H, m), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,51 (2H, d, J = 7 Hz), 3,96 (1H, t, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 4,98 (2H, s), 7,84 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,67 (1H, s)

EM ( $\text{ENI}^+$ ) m/z 353 (M+1).

### Ejemplo 21

*[4-(5-Bromo-3-piridil)-6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,17-0,2 9(2H, m), 0,80-0,90 (2H, m), 1,07-1,15 (1H, m), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 3,50 (2H, d, J = 7 Hz), 4,55-4,63 (4H, c, J = 7 Hz), 4,97 (2H, s), 7,83 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,80-8,83 (2H, m)

EM ( $\text{ENI}^+$ ) m/z 419 (M+2), 417 (M).

### Ejemplo 22

*[6-[(Ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90-1,05 (2H, m), 1,17-1,30 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,65-1,82 (6H, m), 2,47 (3H, s), 3,49 (2H, d, J = 7 Hz), 3,80 (1H, t, J = 7 Hz), 4,57-4,63 (4H, m), 4,95 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,59 (1H, t, J = 1 Hz), 8,66 (1H, d, J = 1 Hz)

EM ( $\text{ENI}^+$ ) m/z 395 (M+1).

### Ejemplo 23

*(2E)-3-[1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol*

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (3H, t, J = 6 Hz), 2,42 (3H, s), 3,50 (3H, s), 4,26 (2H, a), 4,62 (2H, c, J = 6 Hz), 4,71 (2H, s), 5,75 (1H, td, J = 3,13 Hz), 6,68 (1H, d, J = 13 Hz), 7,59 (1H, s), 7,75 (1H s), 8,49 (2H, s).

### Ejemplo 24

*[6-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (9H, s), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,48 (3H, s), 3,77 (1H, t, J = 7 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 4,74 (2H, d, J = 7 Hz), 5,14 (2H, s), 7,37-7,47 (6H, m), 7,73-7,77 (4H, m), 7,81 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 1 Hz), 8,59 (1H, s), 8,66 (1H, s)

## ES 2 319 797 T3

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 537 (M+1).

### Ejemplo 25

5

A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (8,8 mg) en éter dietílico (0,5 ml) se le añadió una solución de 4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (30 mg) en éter dietílico (1,5 ml) a -78°C. La mezcla se calentó gradualmente a -10°C durante 8 horas y se inactivó con agua a -10°C. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (2:1) dando [4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (18 mg) en forma de un cristal incoloro.

10

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,89 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, d, J = 5 Hz), 7,72 (1H, s), 8,09 (1H, t, J = 1 Hz), 8,74 (1H, t, J = 1 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1 Hz)

15

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 349 (M+2), 347 (M).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 25.

20

### Ejemplo 26

*[4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

25

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,88 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, d, J = 4 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1 Hz), 7,70 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 7 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 303 (M+1).

30

### Ejemplo 27

*[1-Etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

35

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 7,7 (2H, s), 8,59 (2H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 283 (M+1).

40

### Ejemplo 28

*[1,6-Dimetil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

45

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,45 (3H, s), 2,90 (3H, s), 4,18 (3H, s), 4,70 (2H, s), 7,70 (2H, s), 8,58 (2H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 269 (M+1).

### Ejemplo 29

*[1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

55

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,49-7,53 (3H, m), 7,75-7,83 (4H, m), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 345 (M+1).

### Ejemplo 30

*[1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5,6-diil]dimetanol*

65

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,89 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5 Hz), 7,72 (1H, s), 8,09 (1H, t, J = 1 Hz), 8,74 (1H, t, J = 1 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 299 (M+1).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 31

A una solución agitada de 1-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (88 mg) en DCM (3 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 N en tolueno (0,63 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 horas. Se añadió más hidruro de diisobutilaluminio 1 N en tolueno (0,31 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera, se filtró a través de un lecho corto de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con una mezcla de CHCl<sub>3</sub> y MeOH(9:1) dando [1-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (21 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,62 (2H, c), 7,05 (2H, d), 7,74-7,85 (4H, m), 8,56 (1 H, s), 8,70 (1H, s).

### 15 Ejemplo 32

A una mezcla de [1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (110 mg), Et<sub>3</sub>N (0,29 ml) en N,N-dimetilsulfóxido (3 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre-piridina, (168 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre anhídrido MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (3:1) dando 1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (86 mg) en forma de un cristal blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 5,07 (2H, s), 7,60 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,55(1 H, d, J = 1 Hz), 8,63 (1 H, s), 10,14 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 311 (M+1)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 32.

### Ejemplo 33

*4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 3,00 (3H, s), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,96 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,88(1 H, s), 10,18 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 345 (M).

### Ejemplo 34

*1-Etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 2,48 (3H, s), 3,00 (3H, s), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,60 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,65 (1H, s), 10,12 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 281 (M+1).

### Ejemplo 35

*6-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,27-0,30 (2H, m), 0,55-0,60 (2H, m), 1,13-1,20 (1H, m), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 3,50 (2H, d, J = 7 Hz), 4,66 (2H, c, J = 7 Hz), 5,13 (2H, s), 7,60 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,64 (1H, s), 10,16 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 351 (M+1).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 36

*4-(5-Bromo-3-piridil)-6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,20-0,29 (2H, m), 0,51-0,60 (2H, m), 1,09-1,14 (1H, m), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,50 (2H, d, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,10 (2H, s), 7,87 (1H, s), 7,9,4 (1H, t, J = 1 Hz); 8,62 (1H, d, J = 1 Hz), 8,84 (1H, d, J = 1 Hz), 10,25 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 417 (M+2), 415 (M).

10

### Ejemplo 37

*6-[(Ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,90-1,10 (2H, m), 1,14-1,30 (3H, m), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 1,64-1,84 (6H, m), 2,4 5(3H, s), 3,45 (1H, d, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,05 (2H, d, J = 7 Hz), 7,59 (1H, t, J = 1 Hz), 7,87 (1H, s), 8,54 (1H, t, J = 1 Hz), 8,61 (1H, t, J = 1 Hz), 10,17 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+1).

20

### Ejemplo 38

*1,6-Dimetil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  2,48 (3H, s), 3,01 (3H, s), 4,20 (3H, s), 7,60 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,65 (1H, s), 10,11 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 267 (M+1).

30

### Ejemplo 39

*1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 7,53-7,57 (3H, m), 7,61-7,67 (3H, m), 7,89 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,5 9 (1H, d, J = 1 Hz), 9,99 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 343 (M+1).

40

### Ejemplo 40

*6-([terc-Butil(difenil)silil]oxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,12 (9H, s), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 4,57 (2H, c, J = 7 Hz), 5,49 (2H, s), 7,30-7,37 (6H, m), 7,56 (1H, s), 7,71-7,75 (4H, m), 7,85 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,60 (1H, s), 10,10 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 535 (M+1).

50

### Ejemplo 41

*3-[1-Etil-6-formil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, t, J = 1 Hz), 7,70 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 1 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 10,26 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 367 (M+1).

60

### Ejemplo 42

*3-[6-Acetil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,17 (3H, t, J = 7 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 7 Hz), 2,84 (3H, s), 3,19 (2H, t, J = 7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,54(1 H, s), 8,441 H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz)

## ES 2 319 797 T3

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 381 (M+1).

### Ejemplo 43

5 Una mezcla de [4-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (30 mg), clorocromiato de piridinio (34,2 mg), acetato sódico (5,7 mg) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de un lecho corto de celite. Después de la evaporación del filtrado, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:4) dando 4-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (29 mg) en forma de un cristal blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 3,00 (3H, s), 4,64 (2H, d, J = 7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 7 Hz), 10,13 (1H, s)

15 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 301 (M+1).

### Ejemplo 44

20 A una suspensión de hidruro sódico (20,2 mg) en THF (0,8 ml) se le añadió una solución de fosfonoacetato de trietilo (117 mg) en THF (1,6 ml) a Or y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de 1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (108 mg) en THF (4 ml) se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre anhídrido MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (3:1) y después con una mezcla de MeOH y CHCl<sub>3</sub> (1:40) dando (2E)-3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo (127 mg) en forma de un aceite amarillo.

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,55 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 4,71 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 16 Hz), 7,56 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 16 Hz), 8,50 (1H, s), 8,57 (1H, s)

35 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 381 (M+1).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 44.

### Ejemplo 45

40 (2E)-3-[4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,77 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,77 (1H, d, J = 15 Hz), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 15 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz)

45 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 381 (M+1).

### Ejemplo 46

(2E)-3-[4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

55 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,78 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,28 (1H, d, J = 15 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 15 Hz), 7,90 (1H, t, J = 1 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1 Hz)

### Ejemplo 47

60 (2E)-3-[1-etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,79 (3H, s), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 5,29 (1H, d, J = 15 Hz), 7,54 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 15 Hz), 8,48 (1H, t, J = 1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz)

65 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 351 (M+1).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 48

A una solución de fosfonoacetato de trietilo (219 mg) en THF (2 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (103 mg) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de 6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (190 mg) en THF (4 ml) se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:1) dando (2E)-3-[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo (183 mg) en forma de un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,30-0,34 (2H, m), 0,57-0,61 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,37 (1H, m), 1,55, (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,49 (2H, d, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,75 (2H, s), 6,09 (1H, d, J = 15 Hz), 7,55 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, s), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 421 (M+1)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 48.

### Ejemplo 49

*(2E)-3-[4-(5-Bromo-3-piridil)-6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,28-0,34 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 1,14-1,20 (1H, m), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 3,49 (2H, d, J = 7 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,76 (2H, s), 6,07 (1H, d, J = 15 Hz), 7,81 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 15 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 487 (M+2), 485 (M).

### Ejemplo 50

*(2E)-3-[6-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,30-0,34 (2H, m), 0,57-0,61 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,37 (1H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,49 (2H, d, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,75 (2H, s), 6,09 (1H, d, J = 15 Hz), 7,55 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, s), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 421 (M+1).

### Ejemplo 51

*(2E)-3-[1,6-Dimetil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,80 (3H, s), 4,15 (3H, s), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 15 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1 Hz), 7,75 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 15 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 337 (M+1).

### Ejemplo 52

*(2E)-3-[1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 5,42 (1H, d, J = 15 Hz), 7,45-7,50 (3H, m), 7,57-7,60 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 15 Hz), 7,80 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 413 (M+1).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 53

(2E)-3-[6-((*tert*-Butil(difenil)silil)oxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

5

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,08 (9H, s), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7 Hz), 4,99 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 15 Hz), 7,33-7,42 (6H, m), 7,57 (1H, s), 7,75-7,79 (5H, m), 7,89 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz)

10 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 605 (M+1).

### Ejemplo 54

15 Una mezcla de (2E)-3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo (50 mg) en EtOH (3 ml) se hidrogenó (3 atm) sobre óxido de platino (25 mg) a temperatura ambiente durante 7 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho corto de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:1) y después con una mezcla de MeOH y  $\text{CHCl}_3$  (1:40) dando 3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (29 mg) en forma de un cristal incoloro.

20

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,10 (2H, t, J = 7 Hz), 3,52 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,78 (2H, s), 7,53 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, s)

25

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 383 (M+1).

### Ejemplo 55

30

A una solución de (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo (47 mg) en MeOH (2 ml) se le añadió cloruro de níquel hexahidrato (7,26 mg) y borohidruro sódico (10,7 mg) a -10°C y la mezcla se agitó a -10°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre anhídrido  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:1,5) dando 3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (12 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

35

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,39 (2H, t, J = 7 Hz), 2,77 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,57 (2H, c, J = 7 Hz), 7,55 (1H, s), 7,89 (1H, t, J = 1 Hz), 8,55 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 1 Hz)

40

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 419 (M+2) 417 (M)

45 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 55.

### Ejemplo 56

50 3-[1-Etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de metilo

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,77 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 3,63 (3H, s), 4,57 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, t, J = 1 Hz), 7,54 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1 Hz)

55

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 339 (M+1).

### Ejemplo 57

60 3-[6-((Ciclopropilmetoxi)metil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,23-0,27 (2H, m), 0,54-0,59 (2H, m), 0,93-0,99 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,75 (2H, s), 7,53 (1H, s), 7,58 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 1 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz)

65

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 423 (M+1).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 58

*3-[6-[(Ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,89-1,01 (2H, m), 1,17 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18-1,29 (3H, m), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,62-1,80 (6H, m), 2,40 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,10 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (3H, d, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,50 (2H, s), 7,52 (1H, s), 7,59 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,58 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 465 (M+1).

10

### Ejemplo 59

*3-[1,6-dimetil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

15

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 2,37 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,77 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 4,15 (3H, s), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz).

### 20 Ejemplo 60

*3-[1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de metilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,09 (2H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,04 (2 Hz) t, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,44-7,59 (6H, m), 7,65 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,58 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 401 (M+1).

### 30 Ejemplo 61

*3-[6-([terc-Butil(difenil)silil]oxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,07 (9H, s), 1,17 (3H, t, J = 7 Hz), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 7 Hz), 4,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 5,04 (2H, s), 7,34-7,44 (6H, m), 7,53 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,74-7,77 (4H, m), 8,46 (1H, s), 8,57 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 607 (M+1).

40

### Ejemplo 62

45 Una mezcla de (2E)-3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol (40 mg), (trifenilfosfaniliden)-acetato de etilo (49 mg), dióxido de manganeso (103 mg) y DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 95:5) dando (2E,4E)-5-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2,4-pentadienoato de etilo (53 mg) en forma de un sólido incoloro.

50

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,41 (3H, s); 3,52 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 5,78 (1 H, d, J = 11 Hz), 6,36 (1H, dd, J = 11,13 Hz), 7,00 (1H, d, J = 13 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 21,13 Hz), 7,58 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,54 (1H, s).

55

### Ejemplo 63

60 Una mezcla de (2E,4E)-5-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2,4-pentadienoato (53 mg), hidróxido de paladio sobre carbono (3,7 mg) y MeOH (2 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3 atm) a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y el disolvente se retiró a presión reducida dando 5-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]pentanoato de etilo (48 mg) en forma de un aceite incoloro.

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31-1,64 (4H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,21 (2H, t, J = 6 Hz), 2,73 (3H, s), 3,51 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, c, J = 7 Hz), 4,81 (2H, s), 7,60 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,64 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 64

A una solución agitada de 1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (257 mg) en una mezcla de EtOH (2,5 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido potásico (1,32 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Se añadió más hidróxido potásico (439 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 añadiendo HCl y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en EtOAc y n-hexano dando ácido 1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (168 mg) en forma de un cristal amarillo claro.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 7,45-7,53 (3H, m), 7,84-7,89 (3H, m), 7,92 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,72 (1H, s).

### 15 Ejemplo Comparativo 65

A una solución agitada de ácido 1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (18 mg) y 4-metoxibencil amina (10,3 mg) en DMF (1 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (28,6 mg) y N,N-dimetilaminopiridina (9,2 mg). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas y a 50°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl diluido, agua,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre anhidro  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo cristalino se recrystalizó en EtOAc y n-hexano dando 1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida (15,8 mg) en forma de un cristal incoloro.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,12 (2H; d, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,53 (1H, t, J = 7 Hz), 6,65 (4H, c, J = 7 Hz), 7,47-7,50 (3H, m), 7,78-7,83 (3H, m), 7,89 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,65 (1H, s)

EM ( $\text{ENI}^+$ ) m/z 478 (M+1) pf. 203-204°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 65.

### 35 Ejemplo Comparativo 66

*N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida*

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,21 (2H, dd, J = 15, 3, Hz), 2,47 (3H, s), 3,00 (2H, dd, J = 15, 7 Hz), 4,50-4,55 (1H, m), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 5,55 (1H, d, J = 7 Hz), 7,04-7,12 (4H, m), 7,47-7,51 (3H, m), 7,73-7,79 (3H, m), 7,88 (1H, s), 8,58-8,63 (2H, m)

EM ( $\text{ENI}^+$ ) m/z 474 (M+1) pf. 269-270°C.

### 45 Ejemplo 67

[1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (57 mg), tolueno (0,3 ml), solución acuosa de NaOH al 50% y sulfato de tetrabutilamonio (32 mg) se agitaron a temperatura ambiente, se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (53 mg) y la agitación se continuó durante 2 horas. Se añadió agua (3 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). La fase orgánica se combinó y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se evaporó dando un aceite pardo oscuro. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 50 : 1) dando {[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metoxi}acetato de terc-butilo (53 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (9H, s), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,96 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,58 (2H, s)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 67.

### 60 Ejemplo 68

*[6-[(Benciloxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 4,40 (2H, s), 4,49 (2H, s), 4,59-4,66 (3H, m), 4,89 (2H, s), 7,29-7,38 (5H, m), 7,69 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,62 (1H, s)

## ES 2 319 797 T3

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 389 (M+1).

*5* [5-[(Benciloxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]metanol

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 3,57 (1H, t, J = 7 Hz), 4,57-4,64 (4H, m), 4,74 (2H, s), 5,04 (2H, s), 7,32-7,43 (5H, m), 7,83 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,67 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 389 (M+1).

### Ejemplo 69

*15* Se disolvió {[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metoxi}acetato de terc-butilo (50 mg) en ácido trifluoroacético al 80%-DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 95:5) dando ácido {[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metoxi}acético (25 mg) en forma de un sólido incoloro.

*20* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (3H, t, J = 6 Hz), 2,36 (3H, s), 3,47 (3H, s), 4,54 (2H, s), 4,56 (2H, c, J = 6 Hz), 4,87 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,72 (1H, s).

### Ejemplo 70

*25* A una solución de 4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (34 mg) en DMF (1 ml) se le añadió piridina (0,032 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (13,7 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío dando 4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (35 mg) en forma de cristales amarillos.

*30* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,84 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,91 (1H, t, J = 1 Hz), 8,23 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1 Hz)

*35* EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 362 (M+2), 360 (M)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 70.

### Ejemplo 71

*40* *1-Etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima*

*45* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,85 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,56 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 296 (M+1).

### Ejemplo 72

*50* *3-[1-etil-6-[(E)-(hidroxiimino)metil]-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

*55* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (2H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 3,23 (2H, t, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,51 (1H, t, J = 1 Hz), 7,62 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,60 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 382 (M+1).

### Ejemplo 73

*60* Una mezcla de 4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (34 mg) y anhídrido acético (1 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas y 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:2). El residuo cristalino se recrystalizó en EtOAc y n-hexano dando 4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (15,5 mg) en forma de un cristal incoloro.

## ES 2 319 797 T3

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,95 (3H, s), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,96 (1H, s), 8,19 (1H, t, J = 1 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1 Hz), 8,90 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 344 (M+2), 342 (M)

pf. 165-166°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 73.

### Ejemplo 74

*1-Etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 2,94 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,87 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,74 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 278 (M+1)

pf. 160-161°C.

### Ejemplo 75

*3-[6-ciano-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,48 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 7 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,54 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,64 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 364 (M+1).

### Ejemplo 76

A una solución agitada de 3-[6-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (313 mg) en THF (10 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF (0,52 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre anhidro MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (3:1) y después una mezcla de MeOH y CHCl<sub>3</sub> (1:50) dando 3-[1-etil-6-(hidroximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (100 mg) en forma de un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 4,73 (1H, t, J = 5 Hz), 4,96 (2H, d, J = 5 Hz), 7,53 (1H, s), 7,63 (1H, t, J = 1 Hz), 8,47 (1H, s), 8,60 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 369 (M+1).

### Ejemplo 77

A una solución agitada de 3-[1-etil-6-formil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (42 mg) en THF (1 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio 0,93 M en THF (0,18 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió más bromuro de metilmagnesio 0,93 M en THF (0,18 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (3:1) dando 3-[1-etil-6-(1-hidroxietil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (34 mg) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,54 (3H, s), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,23-2,40 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7 Hz), 4,50 (1H, d, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,15-5,23 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,60 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 383 (M+1).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 78

A una mezcla de 3-[1-etil-6-formil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (30 mg), morfolina (36  $\mu$ l) y AcOH (0,1 ml) en EtOH (1 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (15 mg) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con HCl y se agitó durante 30 minutos. La solución se neutralizó con NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc (x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 97:3) dando 3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-(4-morfolinilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (35 mg) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,19 (3H, t, J = 6 Hz), 1,56 (3H, t, J = 6 Hz), 2,46 (3H, s), 2,62 (4H, s), 3,10 (2H, t, J = 6 Hz), 3,69 (2H, t, J = 6 Hz), 4,06 (2H, c, J = 6 Hz), 4,59 (2H, c, J = 6 Hz), 7,51 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,58 (1H, s).

### Ejemplo 79

Una mezcla de 3-[1-etil-6-formil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (30 mg), 1-[(1-isocianoetil)sulfonil]-4-metilbenceno (17,6 mg), carbonato potásico (17 mg) en MeOH (1 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 añadiendo HCl 1 N y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con una mezcla de MeOH y CHCl<sub>3</sub> (1:10). La cristalización en EtOAc-n-hexano dio ácido 3-[1-etil-6-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico (10 mg) en forma de un cristal incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,38 (2H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,20 (2H, t, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,80(2H, s), 7,58 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,57 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 392 (M+1)

pf. 184-185,5°C.

### Ejemplo 80

A una suspensión de (cianometil)fosfonato de dietilo (17,4 mg) en THF (0,5 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (11,3 mg) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de 3-[1-etil-6-formil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (20 mg) en THF (0,5 ml) se añadió a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:1) dando 3-[6-[(E)-2-cianovinil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (17 mg) en forma de un cristal incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,39 (2H, t, J = 7 Hz) 2,48 (3H, s), 3,09 (2H, t, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60(2H, c, J = 7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 15 Hz), 7,50 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 15 Hz), 8,44 (1H, s), 8,61 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 390 (M+1).

### Ejemplo 81

A una mezcla de 3-[1-etil-6-(1-hidroxietil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (103 mg), Et<sub>3</sub>N (72  $\mu$ l) y N,N-dimetilaminopiridina (2,1 mg) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamilato (72  $\mu$ l) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub>, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 97:3) dando dimetilcarbamilato de [1-etil-5-(hidroximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]metil (85 mg) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,95 (1H, a), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,70 (2H, s), 5,54 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,61 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 82

A una solución agitada de (2E)-3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo (30 mg) en EtOH (2 ml) se le añadió NaOH acuoso 1 N (0,16 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se acidificó a pH 3-4 añadiendo HCl 1 N (0,16 ml). La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre anhidro MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con una mezcla de MeOH y CHCl<sub>3</sub> (1:10). El residuo se recristalizó en EtOAc - n-hexano dando ácido (2E)-3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il] acrílico (15 mg) en forma de un cristal incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,55 (3H, s), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 4,75 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 15 Hz), 7,64 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,89 (1H; d, J = 15 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+1).

pf. 195-196°C

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 82.

### Ejemplo 83

*Ácido (2E)-3-[4-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,79 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,82 (1H, d, J = 15 Hz), 7,27 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 15 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5 Hz),

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 341 (M+1) pf. 180°C.

### Ejemplo 84

*Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,80 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 15 Hz), 7,77 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 15 Hz), 7,94 (1H, t, J = 1 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 389 (M+2), 387 (M).

pf. 189-190°C.

### Ejemplo 85

*Ácido (2E)-3-[1-etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 2,80 (3H, s), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,82 (1H, d, J = 15 Hz), 7,70 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, s), 8,53 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 323 (M+1)

pf. 239-241°C.

### Ejemplo Comparativo 86

*Ácido 4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,52 (2H, s), 7,90 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,77 (2H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+2), 391 (M)

pf. 162-163°C.

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 87

*Ácido (2E)-3-[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,24-0,33 (2H, m), 0,55-0,60 (2H, m), 1,17-1,23 (1H, m), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 3,50 (2H, d, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 4,80 (2H, s), 6,10 (1H, d, J = 15 Hz), 7,67 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 7 Hz), 8,53 (1H, s), 8,56 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+1)

10 pf. 187-189°C.

### Ejemplo 88

15 *Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

20  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,28-0,34 (2H, m), 0,55-0,61 (2H, m), 1,12-1,20 (1H, m), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,48 (2H, d, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 4,78 (2H, s), 6,08 (1H, d, J = 15 Hz), 7,82 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 15 Hz), 7,85 (1H, t, J = 1 Hz), 8,64 (1H, d, J = 1 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 459 (M+2), 457 (M)

25 pf. 183-184°C.

### Ejemplo 89

30 *Ácido (2E)-3-[6-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,95-1,05 (2H, m), 1,15-1,29 (3H, m), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,85 (6H, m), 2,45 (3H, s), 3,43 (2H, d, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 4,74 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 15 Hz), 7,64 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 15 Hz), 8,51 (1H, s), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 435 (M+1)

pf. 172-173°C.

### Ejemplo 90

*Ácido (2E)-3-[1,6-dimetil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD)} \delta$  2,45 (3H, s), 2,80 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,78 (1H, d, J = 15 Hz), 7,60 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 15 Hz), 8,43 (1H, s), 8,50 (1H, s),

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 309 (M+1) pf. 269-272°C.

### Ejemplo 91

*Ácido (2E)-3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 5,42 (1H, d, J = 15 Hz), 7,43-7,48 (3H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 15 Hz), 7,67 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 385 (M+1)

60 pf. 254-255°C.

### Ejemplo 92

*Ácido 3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,50 (2H, t, J = 7 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7 Hz), 3,52 (3H, s), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 4,80 (2H, s), 7,56 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 1 Hz), 8:46 (1H, s), 8,55 (1H, s)

## ES 2 319 797 T3

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 355 (M+1)

pf. 154-155°C.

5

Ejemplo 93

*Ácido 3-[4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7 Hz), 2,76 (3H, s), 3,02 (2H, t, J = 7 Hz), 4,57 (2H, c, J = 7 Hz), 7,55 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,80 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 391 (M+2), 389 (M)

15 pf. 178-179,5°C.

Ejemplo 94

20 *Ácido 3-[1-etil-6-metil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,50 (2H, t, J = 7 Hz), 2,78 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 7 Hz), 4,57 (2H, c, J = 7 Hz), 7,53 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, s)

25 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+1)

pf. 179-181°C.

30 Ejemplo 95

*Ácido 3-[6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

35 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,24-0,29 (2H, m), 0,55-0,60 (2H, m), 1,1-1,17 (1H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 7 Hz), 3,14 (2H, t, J = 7 Hz), 3,48 (2H, d, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,86 (2H, s), 7,55 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+1)

40 pf. 179-180°C.

Ejemplo 96

45 *Ácido 3-[6-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91-1,01 (2H, m), 1,15-1,27 (3H, m), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 1,61-1,82 (6H, m), 2,45 (3H, s), 2,51 (2H, t, J = 7 Hz), 3,12 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, d, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,80 (2H, s), 7,55 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,55 (1H, s)

50

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 437 (M+1)

pf. 183-184°C.

55

Ejemplo 97

*Ácido 3-[1,6-dimetil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

60 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,45 (3H, s); 2,50 (2H, t, J = 7 Hz), 2,79 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 7 Hz), 4,15 (3H, s), 5,80 (1H, d, J = 15 Hz), 7,53 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,54 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 311 (M+1)

65 pf. 205-207°C.

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 98

*Ácido 3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  5,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,10 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 7,48-7,58 (6H, m), 7,63 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,54 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 387 (M+1)

10 pf. 235-237°C.

### Ejemplo 99

15 *Ácido 5-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]pentanoico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,41-1,64 (4H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,67-2,80 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,76 (2H, s), 7,55 (2H, s), 8,45 (1H, s), 8,56 (1H, s).

20

### Ejemplo 100

*Ácido 3-[6-ciano-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7 Hz), 3,30 (2H, t, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 336 (M+1) pf. 209-210°C.

30

### Ejemplo 101

*Ácido 3-[6-acetil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 7 Hz), 2,86 (3H, s), 3,20-3,30 (2H, m), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 7,53 (1H, s), 7,61 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 336 (M+1).

40

### Ejemplo 102

*Ácido 3-[6-[(E)-2-cianovinil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 2,47 (2H, t, J = 7 Hz), 3,13 (2H, t, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 6,94 (1H, d, J = 15 Hz), 7,53 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 15 Hz), 8,44 (1H, s), 8,57 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 362 (M+1).

50

### Ejemplo 103

*Ácido 3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-(4-morfolinilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,52 (2H, t, J = 8 Hz), 2,68 (4H, t, J = 5 Hz), 3,13 (2H, t, J = 8 Hz), 3,70 (4H, t, J = 5 Hz), 3,90 (2H, s), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 7,72 (2H, s), 8,45 (1H, s), 8,55 (1H, s).

### Ejemplo 104

60

Una mezcla de benzoilacetónitrilo (365 mg), tetrahidropiran-4-carbaldehído (287 mg), 5-amino-1-metilpirazol (289 mg) en piridina (7,3 ml) se agitó durante 2 días a 110°C. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 1-etil-6-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo puro (359 mg).

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,56 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,94 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,25-2,42 (2H, m), 3,62-3,79 (3H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 4,62 (2H, c, J = 6,6 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,85-7,93 (2H, m), 8,35 (1H, s)

## ES 2 319 797 T3

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 104.

### Ejemplo Comparativo 105

*1-Etil-4-isopropil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,60 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,81 (1H, h, J = 6,6 Hz), 4,61 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,51-7,56 (3H, m), 7,88-7,92 (2H, m).

### Ejemplo 106

*4-Ciclohexil-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38-1,62 (4H, m), 1,52 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,84-2,10 (6H, m), 3,38-3,50 (1H, m), 4,59 (2H, c, J = 6,5 Hz), 7,50-7,56 (3H, m), 7,85-7,91 (2H, m), 8,29 (1H, s).

### Ejemplo 107

*1-Etil-6-fenil-4-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,60 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,19-7,33 (5H, m), 7,52 (3H, m), 7,88-7,94 (2H, m), 7,95 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 108

Una mezcla de 3-ciclohexil-2-(ciclopropilcarbonil)acrilato de metilo (6,01 g) y 1-etil-1H-pirazol-5-amina (2,97 mg) en terc-BuOH (60 ml) se calentó a reflujo durante 22 horas. El disolvente se separó por evaporación, y el residuo se disolvió en dioxano (60 ml). A la mezcla se le añadió 4,5-dicloro-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadien-1,2-dicarbonitrilo (5,77 g). La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla se retiró por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), y a la solución se le añadió gel de sílice, seguido de hexanos (100 ml). La mezcla se filtró, y la torta de filtrado se lavó con EtOAc - hexanos (1-5). El filtrado se separó por evaporación. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos, un gradiente lineal de EtOAc del 0 al 15%) dio 4-ciclohexil-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo en forma de un aceite incoloro, que cristalizó después de un periodo de reposo (4,36 g).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,00 (2H, m), 1,23 (2H, m), 1,37-1,44 (3H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,81-2,05 (8H, m), 2,66 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,46 (2H, c, J = 7,3 Hz), 8,08 (1H, s)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de los Ejemplos 108.

### Ejemplo Comparativo 109

*4-(4-Amino-3,5-diclorofenil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,06 (2H, m), 1,28 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,19 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,50 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,67 (2H, s a), 7,39 (2H, s), 7,85 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 110

*4-(5-Bromo-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (2H, m), 1,31 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,27 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,79 (1H, s), 7,98 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 25.

### Ejemplo 111

*[6-Ciclohexil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41-1,50 (4H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,87-1,95 (6H, m), 2,46 (3H, s), 3,22-3,33 (1H, m), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5 Hz), 7,67 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,56-8,60 (2H, m).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 112

*[4-(Ciclohexilmetil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,10-1,22 (5H, m), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,78 (6H, m), 3,09 (2H, d, J = 7 Hz), 4,57 (2H, c, J = 7 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5 Hz), 7,48-7,52 (3H, m), 7,65-7,69 (2H, m), 8,05 (1H, s).

### Ejemplo 113

10

*[4-(6-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73 (1H, t, J = 7 Hz), 4,47 (2H, d, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50-7,57 (4H, m), 7,74-7,77 (2H, m), 7,82 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1 Hz).

15

### Ejemplo 114

*[1-Etil-6-(5-metil-3-isoxazolil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

20

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 2,59 (3H, s), 4,63 (2H, s), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 6,79 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,69 (1H, s).

25

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 32.

### Ejemplo 115

*6-Ciclohexil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

30

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,25-1,54 (4H, m), 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 1,72-1,97 (6H, m), 2,46 (3H, s), 3,22-3,31 (1H, m), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,62 (1H, d, J = 1 Hz), 10,12 (1H, s).

### Ejemplo 116

*4-(5-Bromo-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

40

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,16 (2H, m), 1,36 (2H, m), 1,53 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,29 (1H, m), 4,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,77 (1H, s), 7,95 (1H, m), 8,63 (1H, m), 8,85 (1H, m), 10,26 (1H, s).

### Ejemplo 117

45

*1-Etil-6-isopropil-4-(2-metil-4-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,39 (6H, d, J = 7 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,69 (3H, s), 4,09-4,19 (1H, m), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 4,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1 Hz), 7,79 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 4 Hz), 10,12 (1H, s) EM(ENI)<sup>+</sup> m/z 309 (M+1).

50

### Ejemplo 118

*1-Etil-6-(isoproximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

55

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,28 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, 2), 3,86 (1H; sep, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,08 (2H, s), 7,60 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1 Hz), 10,19 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 339 (M+1).

60

### Ejemplo 119

*4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 4,09 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 7,79 (1H, t, J = 1 Hz), 7,80 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1 Hz), 10,21 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 120

*4-(4-Amino-3,5-diclorofenil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,11 (2H, m), 1,31 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,41 (1H, m), 4,51 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,77 (2H, s a), 7,34 (2H, s), 7,85 (1 H, s), 10,15 (1H, s).

### Ejemplo 121

10

*6-(Ciclopropilmetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,34-0,38 (2H, m), 0,48-0,54 (2H, m), 1,28-1,39 (1H, m), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,27 (2H, d, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,61 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 1 Hz), 8,65 (1H, d, J = 1 Hz).  
15 10,14 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 321 (M+1).

### 20 Ejemplo 122

*6-(Etoximetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,74 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,09 (2H, s), 7,61 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1 Hz), 10,16 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+1).

### 30 Ejemplo 123

*4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,59 (3H, t, J = 6,6 Hz), 4,66 (2H, c, J = 6,6 Hz), 7,53-7,58 (3H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,61 (1H, s); 8,81 (1H, s), 10,14 (1H, s).

### Ejemplo 124

40 Una mezcla de [4-(6-cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (730 mg), 4-metilmorfolina N-óxido (352 mg) en DCM (20 ml) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (70,3 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida  
45 sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de MeOH y CHCl<sub>3</sub> (1:10) dando 4-(6-cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (660 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7 Hz), 7,54-5,79 (3H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 7,83 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 7,89 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 9,98 (1H, s)

50

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 124.

### Ejemplo 125

55

*4-(5-Cloro-2-tienil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,09-1,16 (2H, m), 1,25-1,35 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 4,50 (2H, c, J = 7 Hz), 7,05 (1H, d, J = 4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 4 Hz), 8,09 (1H, s), 10,30 (1H, s).

60

### Ejemplo 126

*6-Ciclopentil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70-1,84 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,03-2,18 (4H, m), 2,46 (3H, s), 4,21 (1H, tt, J = 7, 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,59 (1H, s), 7,81 (1H, s), 5,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2 Hz), 10,14 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 127

*4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,58 (3H, t, J = 8 Hz), 4,67 (2H, c, J = 8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 5 Hz), 7,54-7,69 (5H, m), 7,83 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 5 Hz), 9,99 (1H, s).

### Ejemplo 128

10 *1-Etil-6-fenil-4-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,60 (3H, t, J = 8 Hz), 4,67 (2H, c, J = 8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8, 5 Hz), 7,51-7,60 (3H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 7,85 (1H, dt, J = 8, 1 Hz), 7,98 (1H, s), 8,70-8,80 (2H, m), 9,99 (1H, s).

15

### Ejemplo 129

*4-(Ciclohexilmetil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

20  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,14-1,21 (5H, m), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,63-1,76 (6H, m), 3,25 (2H, d, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,51-7,55 (3H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 8,10 (1H, s), 10,00 (1H, s).

### Ejemplo 130

*4-(5-Cloro-2-tienil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,58 (3H, t, J = 8 Hz), 4,65 (2H, c, J = 8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 5 Hz), 7,49-7,65 (5H, m), 8,18 (1H, s), 10,06 (1H, s).

30

### Ejemplo 131

*1-Etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,37 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 4,14 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,59 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 1 Hz), 10,12 (1H, s).

### Ejemplo 132

*1-Etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4,b]piridin-5-carbaldehído*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,58 (3H, t, J = 8 Hz), 4,65 (2H, c, J = 8 Hz), 7,46-7,65 (9H, m), 7,91 (1H, s), 10,04 (1H, s).

45

### Ejemplo 133

*4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 4,69 (2H, c, J = 7 Hz), 7,55-7,58 (3H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 7,83 (1H, t, J = 1 Hz), 7,88 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 1 Hz), 8,73 (1H, d, J = 1 Hz), 9,97 (1H, s).

### Ejemplo 134

*4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,40-(6H, d, J = 7 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 4,09 (1H, cc, J = 6 - Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 6 Hz), 7,42 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 6 Hz), 10,20 (1H, s).

60

### Ejemplo 135

65 *6-Ciclopropil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo(3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,14-1,20 (2H, m), 1,34-1,39 (2H, m), 1,53 (3H, t, J = 7 Hz), 2,48 (3H, s), 3,33-3,38 (1H, m), 4,54 (2H, c, J = 7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 1 Hz), 8,63 (1H, d, J = Hz), 12,00 (1H, s)

## ES 2 319 797 T3

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 307 (M).

### Ejemplo Comparativo 136

*1-Etil-6-fenil-4-(3-quinolinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,70 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,52-7,78 (6H, m), 7,82 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,89-8,00 (2H, m), 8,23 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,30 (1H, s), 9,00 (1H, s), 10,03 (1H, s).

### Ejemplo 137

*1-Etil-6-isobutil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,24 (1H, sep, J = 7 Hz), 2,48 (3H, s), 3,23 (2H, d, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,62 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,64 (1H, s), 10,14 (1H, s).

### Ejemplo 138

*4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 1,58 (3H, t, J = 8 Hz), 4,09 (1H, m), 4,63 (2H, c, J = 8 Hz), 7,81 (1H, s), 7,94 (1H, s a), 8,62 (1H, d, J = 1 Hz), 8,84 (1H, d, J = 1 Hz), 10,21 (1H, s).

### Ejemplo 139

*4-(3-Clorofenil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58 (3H, t, J = 8 Hz), 3,59 (3H, s), 4,66 (2H, c, J = 8 Hz), 5,07 (2H, s), 7,36 (1H, dt, J = 7,1, Hz), 7,46-7,58 (3H, m), 7,89 (1H, s), 10,09 (1H, s).

### Ejemplo 140

*4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59 (3H, t, J = 8 Hz), 3,57 (3H, s), 4,67 (2H, c, J = 8 Hz), 5,05 (2H, s), 7,81 (1H, t, J = Hz), 7,88 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1 Hz), 10,21 (1H, s).

### Ejemplo 141

*4-Ciclohexil-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 (2H, m), 1,29 (2H, m), 1,40-1,51 (3H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,83-1,93 (7H, m), 2,68 (1H, m), 3,67 (1H, m), 4,47 (2H, c, J = 7,3 Hz), 8,20 (1H, s), 10,87 (1H, s).

### Ejemplo 142

*1-Etil-6-(5-metil-3-isoxazolil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 2,58 (3H, s), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 6,65 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,58 (1H, s), 10,40 (1H, s)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 48.

### Ejemplo 143

*(2E)-3-[6-Ciclohexil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37-1,46 (4H, m), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 1,75-1,93 (6H, m), 2,41 (3H, s), 2,99-3,10 (1H, m), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,64 (1H, d, J = 15 Hz), 7,54 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 15 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1 Hz).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 144

(2E)-3-(1-Etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrilato de etilo

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,17 (3H, t, J = 8 Hz), 1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 4,06 (2H, c, J = 8 Hz), 4,63 (2H, c, J = 9 Hz), 5,40 (1H, d, J = 15 Hz), 7,40-7,69 (10H, m), 7,81 (1H, s).

### Ejemplo 145

10

(2E)-3-[6-(Etoximetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,73 (2H, c, J = 7 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 4,75 (2H, s), 6,03 (1H, d, J = 15 Hz), 7,57 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 395 (M+1).

### 20 Ejemplo 146

(2E)-3-[1,6-dietil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,70 (1H, d, J = 13 Hz), 7,52 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 13 Hz), 8,46 (1H, s), 8,52 (1H, s).

### Ejemplo 147

30

(2E)-3-[1-etil-6-(5-metil-3-isoxazolil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,55 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 5,54 (1H, d, J = 17 Hz), 6,50 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 17 Hz), 8,51 (1H, s), 8,56 (1H, s).

### Ejemplo 148

40 (2E)-3-[4-(4-amino-3,5-diclorofenil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,08 (2H, m), 1,30 (2H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7,1 Hz); 2,39 (1H, m), 4,24 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,67 (2H, s a), 6,12 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,28 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 16,1 Hz).

### Ejemplo 149

50 (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,10 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,33 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,36 (1H, m), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,96 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,70 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,91 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,1 Hz).

### Ejemplo 150

(2E)-3-[4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,68-1,78 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 1,97-2,08 (4H, m), 3,53 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 5,64 (1H, d, J = 15 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 4, 1 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1 Hz), 7,69 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 15 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4 Hz).

65

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 151

(2E)-3-[1-Etil-4-(5-etinil-3-piridil)-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

- 5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,25 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,36 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,56 (3H, t, J = 6,5 Hz), 3,30 (1H, s), 3,45 (1H, h, J = 6,5 Hz), 4,18 (2H, c, J = 6,7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 6,5 Hz), 5,62 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,70 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 12,3 Hz), 8,56 (1H, s a), 8,77 (1H, s a).

### 10 Ejemplo 152

(2E)-3-[1-Etil-6-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

- 15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,28 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,77 (2H, d, J = 12,3 Hz), 2,28-2,50 (2H, m), 3,43-3,64 (3H, m), 4,10-4,26 (4H, m), 4,60 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,75 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,38-7,48 (3H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,30 (1H, s).

### Ejemplo 153

20

(2E)-3-[1-Etil-6-(1-etilpropil)4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

- 25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,82 (6H, t, J = 7 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,68-1,82 (2H, m), 1,87-2,00 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,02-3,12 (1H, m), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,58 (1H, d, J = 15 Hz), 7,54 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 15 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo 154

30

(2E)-3-[4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,21 (3H, t, J = 8 Hz), 1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 4,11 (2H, c, J = 8 Hz), 4,64 (2H, c, J = 8 Hz), 5,47 (1H, d, J = 15 Hz), 7,30 (1H, d a, J = 5 Hz), 7,44-7,64 (6H, m), 7,78 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5 Hz).

35

### Ejemplo 155

(2E)-3-[1-etil-6-fenil-4-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

- 40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,18 (3H, t, J = 8 Hz), 1,58 (3H, t, J = 8 Hz), 4,07 (2H, c, J = 8 Hz), 4,64 (2H, c, J = 8 Hz), 7,44-7,52 (4H, m), 7,55-7,67 (3H, m), 7,75-7,84 (2H, mm), 8,70-8,78 (2H, m).

### Ejemplo 156

45

(2E)-3-[4-(3-Clorofenil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,29 (3H, t, J = 8 Hz), 1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 3,54 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 8 Hz), 4,63 (2H, c, J = 8 Hz), 4,71 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 15 Hz), 7,30 (1H, m), 7,40-7,49 (3H, m), 7,76-7,84 (2H, m).

50

### Ejemplo 157

(2E)-3-[4-(Ciclohexilmetil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

55

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,10-1,18 (5H, m), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,50-1,54 (3H, m), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,64-1,73 (3H, m), 2,97 (2H, d, J = 7 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 5,70 (1H, d, J = 15 Hz), 7,40-7,45 (3H, m), 7,53-7,57 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 15 Hz), 8,07 (1H, s).

60

### Ejemplo 158

(2E)-3-[4-(6-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

- 65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15 Hz), 7,45-7,50 (4H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 15 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 7,80 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 1 Hz).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 159

*(2E)-3-[4-(5-Cloro-2-tienil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 4,14 (2H, c, J = 8 Hz), 4,61 (2H, c, J = 8 Hz), 5,57 (1H, d, J = 15 Hz), 7,04 (1H, d, J = 5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 5 Hz), 7,35-7,58 (5H, m), 7,81 (1H, d, J = 15 Hz), 8,09 (1H, s).

### 10 Ejemplo 160

*(2E)-3-[1-Etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 3,47 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,65 (1H, d, J = 15 Hz), 7,53 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 15 Hz), 8,47 (1H, s), 8,52 (1H, s).

### 20 Ejemplo 161

*(2E)-3-[4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15 Hz), 7,45-7,49 (3H, m), 7,57-7,60 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 15 Hz), 7,79 (1H, t, J = 1 Hz), 7,81 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 433 (M+1).

### 30 Ejemplo 162

*(2E)-3-[6-Ciclopropil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,07-1,13 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,36 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,34-2,41 (1H, m), 2,44 (3H, s), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7 Hz), 5,97 (1H, d, J = 15 Hz), 7,57 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 15 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1 Hz), 8,54 (1H, d, J = Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 377 (M+1).

### 40 Ejemplo 163

*(2E)-3-[1-Etil-6-isobutil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,00 (6H, d, J = 7 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,31 (1H, sep, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,63 (1H, d, J = 15 Hz), 7,57 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 15 Hz), 8,49 (1H, s), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+1).

50

### Ejemplo 164

*(2E)-3-[4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (6H, d, J = 6 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,45 (1H, cc, J = 6,6 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,65 (1H, d, J = 17 Hz), 7,26 (1H, d, J = 5 Hz), 7,39 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 17 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5 Hz).

60

### Ejemplo 165

*(2E)-3-[6-Butil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,99 (3H, t, J = 7 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,48 (2H, tc, J = 7,7 Hz), 1,75-1,87 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,02 (2H, t, J = 7 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,66 (1H, d, J = 13 Hz), 7,54 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 13 Hz), 8,46 (1H, s), 8,53 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 166

*(2E)-3-[1-Etil-4-(5-metoxi-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 3,91 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15 Hz), 7,30 (1H, s), 7,45-7,48 (3H, m), 7,57-7,60 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 15 Hz), 7,84 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 1 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1 Hz).

### 10 Ejemplo 167

*(2E)-3-[1-Etil-6-(4-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 7 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7 Hz), 5,43 (1H, d, J = 12 Hz), 7,17 (2H, dd, J = 7,7 Hz), 7,56-7,66 (3H, m), 7,80 (1H, s), 8,54 (2H, a).

### Ejemplo 168

20 *(2E)-3-[4-(5-Cloro-2-tienil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,33 (6H, d, J = 7 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 3,49 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,99 (1H, d, J = 15 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 15 Hz), 7,99 (1H, s).

### 25 Ejemplo Comparativo 169

*(2E)-3-[1-Etil-6-fenil-4-(3-quinolinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

30  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,11 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,60 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,04 (2H, c, J = 6,7 Hz), 4,66 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,45-7,54 (3H, m), 7,59-7,71 (5H, m), 7,80-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,33 (1H, s), 8,94 (1H, s).

### 35 Ejemplo 170

*(2E)-3-[4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,29 (3H, t, J = 8 Hz), 1,36 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 3,45 (1H, m), 4,19 (2H, c, J = 8 Hz), 4,61 (2H, c, J = 8 Hz), 5,65 (1H, d, J = 15 Hz), 7,73 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 15 Hz), 7,89 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 1 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo 171

45 *(2E)-3-[4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,08-1,15 (2H, m), 1,30 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,28-1,36 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,30-2,40 (1H, m), 4,20 (2H, c, J = 6,5 Hz), 4,53 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,94 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,4 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 12,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz).

### Ejemplo 172

55 *(2E)-3-[4-(5-Bromo-3-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,28 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,66-1,80 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,00-2,09 (4H, m), 3,54 (1H, tt, J = 7,2, 7,2 Hz), 4,19 (2H, c, J = 6,7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,65 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,72 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,88 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,75 (1H, s).

### 60 Ejemplo 173

*(2E)-3-[4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,54 (3H, s), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 4,71 (2H, s), 6,02 (1H, d, J = 15 Hz), 7,81 (1H, d, J = 15 Hz), 7,82 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 1 Hz), 8,62 (1H, d, J = 1 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1 Hz)

## ES 2 319 797 T3

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 447 (M+2).

### Ejemplo 174

5 (2E)-3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04 (3H, t, J = 7 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 6 Hz), 1,86 (2H, tc, J = 7,7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 7 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 6 Hz), 5,67 (1H, d, J = 13 Hz), 7,53 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 13 Hz), 8,45 (1H, s); 8,52 (1H, s).

### Ejemplo 175

15 (2E)-3-[4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,45 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 5,64 (1H, d, J = 15 Hz), 7,72 (1H, s), 7,73 (1H, t, J = 1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 15 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1 Hz), 8,66 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo 176

25 (2E)-3-[6-Ciclobutil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 1,92-1,97 (1H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,57-2,65 (2H, m), 3,99 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, c, J = 7 Hz), 5,63 (1H, d, J = 15 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1 Hz), 7,73 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 15 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 391 (M+1).

### Ejemplo 177

35 (2E)-3-[4-(5-Cloro-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07-1,14 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,35 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,33-2,42 (1H, m), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 5,96 (1H, d, J = 13 Hz), 7,70 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 13 Hz), 8,53 (1H, s), 8,67 (1H, s).

### Ejemplo 178

45 (2E)-3-[4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (3H, t, J = 8 Hz), 1,58 (3H, t, J = 8 Hz), 3,54 (3H, s), 4,21 (2H, c, J = 8 Hz), 4,64 (2H, c, J = 8 Hz), 4,72 (2H, s), 6,00 (1H, d, J = 15 Hz), 7,79-7,85 (3H, m), 8,56 (1H, d, J = 1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo Comparativo 179

(2E)-3-(1-Etil-4-isopropil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrilato de etilo

55 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,53 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,58 (6H, d, J = 6,7 Hz), 3,60 (1H, h, J = 6,7 Hz), 4,18 (2H, c, J = 6,5 Hz), 4,58 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,75 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,38-7,45 (3H, m), 7,49-7,55 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 12,0 Hz), 8,30 (1H, s).

### Ejemplo 180

(2E)-3-[6-(Ciclopropilmetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

65 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,30-0,35 (2H, m), 0,50-0,57 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,97 (2H, d, J = 7 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,68 (1H, d, J = 15 Hz), 7,56 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 181

(2E)-3-(4-Ciclohexil-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrilato de etilo

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,98 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,35-1,51 (3H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,81-1,91 (7H, m), 2,20 (1H, m), 3,04 (1H, m), 4,31 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,46 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,08 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 16,1 Hz).

### 10 Ejemplo 182

(2E)-3-[6-(2,2-Dimetilpropil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,05 (9H, s), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,97 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,54 (1H, d, J = 15 Hz), 7,53 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 15 Hz), 8,46 (1H, s), 8,53 (1H, s).

### Ejemplo 183

20

(2E)-3-[6-Ciclopentil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,78-1,79 (2H, m), 1,86-2,04 (2H, m), 2,05-2,10 (4H, m), 2,42 (3H, s), 3,56 (1H, tt, J = 7, 7 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,65 (1H, d, J = 17 Hz), 7,54 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 17 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz).

### Ejemplo 184

30

(2E)-3-[1-Etil-6-(isopropoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,85 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 4,74 (2H, s), 5,98 (1H, d, J = 15 Hz), 7,57 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo 185

40

(2E)-3-[1-Etil-6-isopropil-4-(2-metil-4-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,63 (3H, s), 3,45 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,65 (1H, d, J = 15 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 4, 1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1 Hz), 7,69 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 15 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4 Hz).

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 379 (M+1).

### Ejemplo 186

50

(2E)-3-(4-Ciclohexil-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrilato de etilo

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,28 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,38-1,52 (2H, m), 1,53 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,82-2,09 (8H, m), 3,15-3,28 (1H, m), 4,19 (2H, c, J = 6,6 Hz), 4,57 (2H, c, J = 6,6 Hz), 5,73 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,37-7,45 (3H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 12,1 Hz), 8,24 (1H, s).

### Ejemplo 187

60

(2E)-3-[4-(5-Cloro-2-tienil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,04-1,10 (2H, m), 1,25-1,34 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,36-2,46 (1H, m), 4,26 (2H, c, J = 7 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7 Hz), 6,30 (1H, d, J = 17 Hz), 7,03 (1H, d, J = 4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 4 Hz), 8,00 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 17 Hz).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 188

(2E)-3-[1-Etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,27 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 6,7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,48 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,42-7,64 (4H, m), 7,74 (1H, s), 8,46-8,70 (2H, a).

### 10 Ejemplo 189

(2E)-3-[4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,21 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,58 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,10 (2H, c, J = 6,5 Hz), 4,63 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,45 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,42-7,54 (3H, m), 7,55-7,62 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,80 (1H, s)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 82.

20

### Ejemplo 190

Ácido (2E)-3-[6-ciclohexil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,26-1,48 (4H, m), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70-1,90 (6H, m), 2,46 (3H, s), 3,02-3,13 (1H, m), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,67 (1H, d, J = 15 Hz), 7,70 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1 Hz)

pf. 255-257°C.

30

### Ejemplo 191

Ácido (2E)-3-[4-(3-clorofenil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 3,54 (2H, s), 4,63 (2H, c, J = 8 Hz), 4,72 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 15 Hz), 7,28 (1H, m), 7,40-7,51 (3H, m), 7,81 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 15 Hz)

p.f. 234-235°C.

40

### Ejemplo 192

Ácido (2E)-3-(4-ciclohexil-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrílico

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,37-1,54 (4H, m), 1,55 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,80-2,09 (6H, m), 3,13-3,26 (1H, m), 4,57 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,75 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,36-7,55 (5H, m), 7,92 (2H, d, J = 12,2 Hz), 8,25 (1H, s).

### 50 Ejemplo 193

Ácido (2E)-3-[6-ciclopentil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,69-1,79 (2H, m), 1,86-2,04 (2H, m), 2,05-2,12 (4H, m), 2,47 (3H, s), 3,56 (1H, tt, J = 7, 7 Hz), 4,59 (2H, q, J = 7 Hz), 5,69 (1H, d, J = 17 Hz), 7,72 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 17 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz).

### Ejemplo 194

60 Ácido 3-[1-etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s); 2,50 (2H, t, J = 7 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 3,40 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,59 (1H, s)

65

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+1)

pf. 203-205°C.

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 195

Ácido (2E)-3-[4-(4-amino-3,5-diclorofenil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

5  $^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,06 (2H, m), 1,18 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,36 (1H, m), 4,42 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,91 (2H, s a), 5,96 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,35 (2H, s), 7,78 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,85 (1H, s).

### Ejemplo 196

10

Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,12 (2H, m), 1,34 (2H, m), 1,53 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,37 (1H, m), 4,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,00 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,73 (1H, s), 7,96 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,61 (1H, m), 8,79 (1H, m).

15

### Ejemplo Comparativo 197

20

Ácido (2E)-3-[1-etil-4-(5-etinil-3-piridil)-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,30 (1H, s), 3,45 (1H, h, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,65 (1H, d, J = 11 Hz), 7,75 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 11 Hz), 8,61 (1H, s a), 8,78 (1H, s a).

25

### Ejemplo 198

Ácido (2E)-3-[1-etil-6-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

30

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,77 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,32-2,51 (2H, m), 3,42-3,54 (3H, m), 4,14-4,22 (2H, m), 4,59 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,77 (1H, d, J = 13,0 Hz), 7,40-7,49 (3H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 13,0 Hz), 8,31 (1H, s).

### Ejemplo 199

Ácido (2E)-3-[1,6-dietil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

40  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,16 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 5,72 (1H, d, J = 14 Hz), 7,72 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 14 Hz), 8,50 (1H, s), 8,53 (1H, s).

### Ejemplo 200

45

Ácido (2E)-3-(4-ciclohexil-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrílico

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02 (2H, m), 1,24 (2H, m), 1,37-1,51 (3H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,81-1,93 (7H, m), 2,21 (1H, m), 3,04 (1H, m), 4,47 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,14 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 16,1 Hz).

50

### Ejemplo 201

Ácido (2E)-3-[1-etil-6-(1-etilpropil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

55  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,83 (6H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,68-1,83 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,07-3,18 (1H, m), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 5,63 (1H, d, J = 15 Hz), 7,74 (1H, s), 111 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 15 Hz), 8,51 (1H, d, J = Hz), 8,52 (1H, d, J = 1 Hz)

60

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 379 (M+1)

pf. 197-199°C.

65

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 202

*Ácido (2E)-3-[4-(5-cloro-2-tienil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

- 5  $^1\text{H RMN (DMSO-d}_6\text{)}$   $\delta$  1,00-1,07 (2H, m), 1,13-1,20 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,35 (1H, cc, J = 4, 4 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7 Hz), 6,15 (1H, d, J = 17 Hz), 7,30 (1H, d, J = 4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 17 Hz), 8,07 (1H, s).

### 10 Ejemplo 203

*Ácido 1-[(2E)-3-[1-etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-il]-4-piperidincarboxílico*

- 15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,54 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,75-1,92 (2H, m), 1,92-2,38 (7H, m), 2,45 (3H, s), 2,86-2,97 (2H, a), 3,33 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,49 (3H, s), 4,62 (2H, c, J = 6,6 Hz), 4,70 (2H, s), 5,70 (1H, td, J = 12,0,6,6 Hz), 6,75 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,60 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,51 (1H, s).

### 20 Ejemplo 204

*Ácido (2E)-3-[4-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

- 25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 4,65 (2H, c, J = 8 Hz), 5,47 (1H, d, J = 15 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 7,41-7,60 (5H, m), 7,65-(1 H, d, J=15 Hz), 7,79 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 5 Hz)

p.f. >250°C.

### 30 Ejemplo 205

*Ácido (2E)-3-[1-etil-6-fenil-4-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

- 35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,59 (3H, t, J = 8 Hz), 4,65 (2H, c, J = 8 Hz), 7,43-7,53 (4H, m), 7,55-7,87 (5H, m), 8,70-8,78 (2H, m).

### Ejemplo 206

40 *Ácido (2E)-3-[4-(ciclohexilmetil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,10-1,19 (5H, m), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,72 (6H, m), 2,97 (2H, d, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,70 (1H, d, J = 15 Hz), 7,42-7,45 (3H, m), 7,52-7,56 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 15 Hz), 8,06 (1H, s)

- 45 pf. 201-202°C.

### Ejemplo 207

50 *Ácido (2E)-3-[4-(5-cloro-2-tienil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 4,62 (2H, c, J = 8 Hz), 5,58 (1H, d, J = 15 Hz), 7,05 (1H, d, J = 5 Hz), 7,08 (1H, d, J = 5 Hz), 7,43-7,56 (5H, m), 7,90 (1H, d, J = 15 Hz), 8,10 (1H, s)

- 55 pf. 187-188°C.

### Ejemplo 208

60 *Ácido (2E)-3-[4-(6-cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15 Hz), 7,46-7,50 (3H, m), 7,53-7,59 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 15 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 7,83 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 1 Hz)

- 65 pf. 255-258°C.

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 209

*Ácido (2E)-3-[4-(5-cloro-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,09-1,15 (2H, m), 1,32-1,37 (2H, m), 1,53 (3H, t, J = 6,6 Hz), 2,31-2,41 (1H, m), 4,53 (2H, c, J = 6,6 Hz), 5,99 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,72 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 12,9 Hz), 8,56 (1H, s), 8,69 (1H, s).

### Ejemplo 210

10

*Ácido 3-[1-etil-6-fenil-4-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,54 (3H, t, J = 8 Hz), 2,09 (2H, t, J = 8 Hz), 3,04 (2H, t, J = 8 Hz), 4,59 (2H, c, J = 8 Hz), 7,43-7,64 (7H, m), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 8,64-8,74 (2H, m).

15

### Ejemplo 211

*Ácido (2E)-3-(1-etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrílico*

20

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 4,62 (2H, c, J = 8 Hz), 5,37 (1H, d, J = 15 Hz), 7,38-7,62 (9H, m), 7,71 (1H, d, J = 15 Hz), 7,81 (1H, s)

p.f. >250°C.

25

### Ejemplo 212

*Ácido (2E)-3-[1-etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

30

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,38 (6H, d, J = 7 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 3,48 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,62 (2H, d, J = 7 Hz), 5,67 (1H, d, J = 15 Hz), 7,74 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 15 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz)

35 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 351 (M+1) pf. 247-248°C.

### Ejemplo 213

40 *Ácido (2E)-3-[4-(5-cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15 Hz), 7,48-7,50 (3H, m), 7,57-7,60 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 15 Hz), 7,81 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,72 (1H, s)

45 pf. 242-244°C.

### Ejemplo 214

50 *Ácido (2E)-3-[6-ciclopropil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,08-1,14 (2H, m), 1,32-1,38 (2H, m), 1,53 (3H, t, J = 7 Hz), 2,37-2,43 (1H, m), 2,50 (3H, s), 4,54 (2H, c, J = 7 Hz), 6,00 (1H, d, J = 15 Hz), 7,70 (1H, s), 111 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 15 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz)

55

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 349 (M+1) pf. 221-222°C.

### Ejemplo 215

60

*Ácido (2E)-3-[1-etil-6-isobutil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,00 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,53 (3H, s), 2,91 (2H, d, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 5,64 (1H, d, J = 15 Hz), 7,72 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 15 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz)

65

pf. 212-213°C.

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 216

*Ácido (2E)-3-[1-etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 5,43 (1H, d, J = 13 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,7 Hz), 7,41-7,66 (4H, m), 7,85 (1H, s), 8,54 (2H, a).

### Ejemplo 217

10 *Ácido (2E)-3-[4-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,38 (6H, d, J = 6 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,45 (1H, cc, J = 6, 6 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,69 (1H, d, J = 17 Hz), 7,26 (1H, d, J = 5 Hz), 7,39 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 17 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5 Hz).

### Ejemplo 218

20 *Ácido (2E)-3-[1-etil-4-(5-metoxi-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 3,93 (3H, s), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15 Hz), 7,40 (1H, t, J = 1 Hz), 7,45-7,50 (3H, m), 7,57-7,60 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 15 Hz), 7,84 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 1 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1 Hz)

pf. 253-254°C.

### Ejemplo 219

30 *Ácido (2E)-3-[6-butil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,99 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47 (2H, tc, J = 7,7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,75-1,86 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,73 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 12 Hz), 8,51 (2H, a).

### Ejemplo 220

40 *Ácido (2E)-3-[1-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,56 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,49 (3H, s), 4,62 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,44 (1 H, d, J = 13,1 Hz); 7,15 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,53-7,66 (3H, m), 7,71 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,55 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 221

*Ácido (2E)-3-[1-etil-6-fenil-4-(3-quinolinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,59 (3H, t, J = 6,6 Hz), 4,65 (2H, c, J = 6,6 Hz), 5,46 (1H, d, J = 13,0 Hz), 7,41-7,51 (3H, m), 7,56-7,72 (3H, m), 7,69-7,83 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,45 (1H, s), 8,96 (1H, s).

### Ejemplo 222

*Ácido (2E)-3-[4-(2-cloro-4-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,08-1,15 (2H, m), 1,229-1,36 (2H, m), 1,53 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,30-2,40 (1H, m), 4,54 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,94 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,40 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 12,6 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 4,5 Hz).

65

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 223

Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,66-2,09 (8H, m), 3,54 (1H, tt, J = 7,7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 5,68 (1H, d, J = 12 Hz), 7,75 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 12 Hz), 8,60 (1H, s), 5,75 (1H, s).

### Ejemplo 224

10

Ácido (2E)-3-[4-(5-cloro-2-tienil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,35 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 3,49 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 6,02 (1H, d, J = 15 Hz), 7,02 (1H, d, J = 5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 15 Hz), 8,04 (1H, s)

15

pf. 163-165°C.

### Ejemplo 225

20

Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,36 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 3,45 (1H, m), 4,61 (2H, c, J = 8 Hz), 5,66 (1H, d, J = 15 Hz), 7,76 (1H, s), 7,91-8,00 (2H, m), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1 Hz)

25

pf. 234-235°C.

### Ejemplo 226

30

Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 3,54 (3H, s), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 4,73 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 15 Hz), 7,84 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 15 Hz), 7,96 (1H, t, J = 1 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1 Hz)

35

pf. 180-182°C.

### Ejemplo 227

40

Ácido (2E)-3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,05 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,78-1,92 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,68 (1H, d, J = 13 Hz), 7,67 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 13 Hz), 8,47 (1H, s), 8,53 (1H, s).

45

### Ejemplo 228

50

Ácido (2E)-3-[4-(5-cloro-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,37- (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,47 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 5,68 (1H, d, J = 15 Hz), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 1 Hz), 7,98 (1H, d, J = 15 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1 Hz)

55

pf. 218-220,5°C.

### Ejemplo 229

60

Ácido (2E)-3-[6-ciclobutil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,60 (3H, t, J = 7 Hz), 1,93-2,17 (2H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,57-2,65 (2H, m), 4,01 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,67 (1H, d, J = 15 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 15 Hz), 8,49 (1H, s), 8,53 (1H, s)

65

pf. 222-223°C.

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 230

*Ácido 3-[6-ciclobutil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 1,93-2,04 (1H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,33-2,45 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,59-2,70 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 3,99 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 7,51 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,54 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 365 (M+1)

10 pf. 212-213°C.

### Ejemplo 231

15 *Ácido (2E)-3-[4-(5-cloro-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 3,53 (3H, s), 4,655 (2H, c, J = 8 Hz), 4,73 (2H, s), 6,03 (1H, d, J = 15 Hz), 7,79-7,85 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 15 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1 Hz)

20 pf. 187-188°C.

### Ejemplo 232

25 *Ácido (2E)-3-[1-etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,57 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,46 (3H, s), 4,63 (2H, c, J = 6,8 Hz), 5,44 (1H, d, J = 13,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,7,7,7 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 7,7,7,7 Hz), 7,40-7,55 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 13,0 Hz), 7,71 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,45-8,70 (2H, a).

30

### Ejemplo Comparativo 233

35 *Ácido (2E)-3-(1-etil-4-isopropil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrílico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,55 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,57 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,60 (1H, h, J = 6,6 Hz), 4,59 (2H, c, J = 6,6 Hz), 5,76 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,40-7,55 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 12,2 Hz), 8,22 (1H, s).

### Ejemplo 234

*Ácido (2E)-3-[6-(etoximetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,72 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 4,79 (2H, s), 6,07 (1H, d, J = 15 Hz), 7,68 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 15 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz)

pf. 187-188°C.

50

### Ejemplo 235

*Ácido (2E)-3-[6-(ciclopropilmetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,30-0,35 (2H, m), 0,50-0,58 (2H, m), 1,20-1,30 (1H, m), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 2,98 (2H, d, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 5,71 (1H, d, J = 15 Hz), 7,71 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 15 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1 Hz)

pf. 204-206°C.

60

### Ejemplo 236

*Ácido (2E)-3-[6-(2,2-dimetilpropil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,05 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,00 (2H, s), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 5,58 (1H, d, J = 15 Hz), 7,70 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 15 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1 Hz)

## ES 2 319 797 T3

pf. 216-217,5°C.

### Ejemplo 237

Ácido (2E)-3-[1-etil-6-(5-metil-3-isoxazolil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 2,54 (3H, s), 4,65 (2H, c, J 7 Hz), 5,54 (1H, d, J = 17 Hz), 6,52 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 17 Hz), 8,51 (1H, s), 8,56 (1H, s).

### Ejemplo 238

Ácido (2E)-3-[4-(2-cloro-4-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70-1,78 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,00-2,10 (4H, m), 3,54 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,69 (1H, d, J = 15 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 4,1 Hz), 7,40 (1H, t, J = 1 Hz), 7,71 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 15 Hz), 8,54 (1H, d, J = 4 Hz)

pf. 206-208°C.

### Ejemplo 239

Ácido 3-[6-butil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46-1,58 (5H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,47 (2H, t, J = 7 Hz), 2,95-3,07 (4H, m), 4,56 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,54 (1H, s).

### Ejemplo 240

Ácido (2E)-3-[1-etil-6-(isopropoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,85 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,75 (2H, s), 5,03 (1H, d, J = 15 Hz), 7,64 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 15 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 381 (M+1)

pf. 198-199°C.

### Ejemplo 241

Ácido 3-[6-(ciclopropilmetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,33-0,38 (2H, m), 0,54-0,61 (2H, m), 1,28-1,38 (1H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 7 Hz), 2,94 (1H, d, J = 7 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 7,52 (1H, s), 7,58 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 365 (M+1)

pf. 184-185°C.

### Ejemplo 242

Ácido (2E)-3-[1-etil-6-isopropil-4-(2-metil-4-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,65 (3H, s), 3,49 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 5,74 (1H, d, J = 15 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 4,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = Hz), 7,70 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 15 Hz), 8,70(1 H, d, J = 4 Hz)

pf. 260-262,5°C.

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 243

*Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,55 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 6,7 Hz), 5,44 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,40-7,52 (3H, m), 7,52-7,60 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,80 (1H, s).

### Ejemplo 244

10 A una solución de sulfato de bis(N-{[4-(5-bromo-3-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-N,N-dietiletanaminio) (102 mg) en MeOH (0,51 ml) se le añadió solución de metóxido sódico MeOH (2 M, 0,14 ml) y se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 4-(5-bromo-3-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-5-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en forma de un sólido incoloro.

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,54 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,66-1,83 (2H, m), 1,88-2,17 (6H, m), 3,39 (3H, s), 3,59-3,71 (1H, m), 4,31 (2H, s), 4,57 (2H, c, J = 6,6 Hz), 7,70 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,72 (1H, s a), 8,80 (1H, s a)

20 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 65.

### Ejemplo Comparativo 245

25 *1-Etil-N-(1-etilpropil)-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,40 (6H, t, J = 7 Hz), 0,97-1,19 (2H, m), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,51-3,58 (1H, m), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,12 (1H, d, J = 7 Hz), 7,43-7,48 (3H, m), 7,80-7,84 (2H, m), 7,87 (1H, t, J = 1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1 Hz)

30 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 428 (M+1)

pf. 170-172°C.

### Ejemplo Comparativo 246

*1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-N-(2-fenoxietil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  2,33 (3H, s), 3,45 (2H, c, J = 7 Hz), 3,57 (2H, t, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,86-5,93 (1H, m), 6,65 (2H, d, J = 7 Hz), 6,98 (1H, t, J = 7 Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,29-7,34 (3H, m), 7,73-7,77 (3H, m), 7,90 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 478 (M+1)

45 pf. 175-176°C.

### Ejemplo Comparativo 247

50 *N-(Cicloheximetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,97-1,20 (6H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,84 (2H, t, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,41 (1H, t, J = 7 Hz), 7,44-7,48 (3H, m), 7,79-7,84 (3H, m), 7,90, (1 H, s), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz), 8,65 (1H, d, J = 1 Hz)

55 pf. 197-199°C.

### Ejemplo Comparativo 248

60 Una mezcla de (2Z)-2-benzoil-3-(6-cloro-3-piridil)acrilato de etilo (2,018 g) y 5-amino-1-etilpirazol (710 mg) en N-metilpirrolidona (15 ml) se calentó a 140°C durante 35 horas. Se añadió más 5-amino-1-etilpirazol (200 mg) y la mezcla se calentó a 140°C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1,45 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (x 4), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:7) dando 4-(6-cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (2,024 g) en forma de un aceite pardo.

## ES 2 319 797 T3

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,95 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 7,45-7,53 (4H, m), 7,67-7,70 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 7 Hz), 7,88 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 248.

5

### Ejemplo Comparativo 249

*1-Etil-6-isopropil-4-(2-metil-4-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

10

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,64 (3H, s), 3,29-3,40 (1H, m), 4,14 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,22-7,26 (2H, m), 7,83 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 5 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+1).

15

### Ejemplo Comparativo 250

*6-Butil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

20

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,97 (3H, t, J = 7 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45 (2H, ct, J = 7,7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,78-1,88 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 7 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,63 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,55 (2H, s).

25

### Ejemplo Comparativo 251

*1-Etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

30

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,58 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,91 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,64 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,7, 7,9 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,58 (2H, s).

### Ejemplo Comparativo 252

*1-Etil-6-(4-metoxifenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

40

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,97 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, c, J = 7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,56 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 253

45

*1-Etil-6-fenil-4-(3-quinolinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,71 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,60 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,91 (2H, c, J = 6,7 Hz); 4,69 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,46-7,55 (4H, m), 7,58-7,75 (3H, m), 7,78-7,95 (3H, m), 8,40 (1H, s), 9,09 (1H, s).

50

### Ejemplo Comparativo 254

*4-(5-Cloro-2-tienil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

55

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (3H, t, J = 8 Hz), 1,54 (3H, t, J = 8 Hz), 2,70 (3H, s), 4,30 (2H, c, J = 8 Hz), 4,58 (2H, c, J = 8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 5 Hz), 8,08 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 255

*4-Ciclohexil-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo(3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

65

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,03 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,54 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,82-2,06 (8H, m), 2,89-3,01 (1H, m), 4,10 (2H, c, J = 6,6 Hz), 4,59 (2H, c, J = 6,6 Hz), 7,41-7,45 (3H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 8,23 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 256

#### *4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,91 (3H, t, J = 8 Hz), 1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 4,07 (2H, c, J = 8 Hz), 4,67 (2H, c, J = 8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 6 Hz), 7,49-7,53 (3H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 8,55 (1H, d, J = 6 Hz).

### Ejemplo Comparativo 257

10

#### *1-Etil-6-fenil-4-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,85 (3H, t, J = 8 Hz), 1,58 (3H, t, J = 8 Hz), 3,93 (2H, c, J = 8 Hz), 7,42-7,52 (4H, m), 7,65-7,73 (2H, m), 7,87-7,94 (2H, m), 8,75 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo Comparativo 258

20

#### *4-(5-Cloro-2-tienil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,96 (3H, t, J = 8 Hz), 1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 4,04 (2H, c, J = 8 Hz), 4,64 (2H, c, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 5 Hz), 7,41-7,51 (3H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 8,16 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 259

25

#### *4-(Ciclohexilmetil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

30  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,04-1,21 (5H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,63-1,74 (6H, m), 2,95 (2H, d, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,42-7,47 (3H, m), 7,64-7,67 (2H, m); 8,08 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 260

35

#### *4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,10 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 3,35 (1H, cc, J = 6, 6 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 5, 1 Hz), 7,47 (1H, d, J = 11 Hz), 7,81 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5 Hz).

### Ejemplo Comparativo 261

45

#### *1-Etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,06 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,33 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz).

50

### Ejemplo Comparativo 262

#### *1-Etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,84 (3H, t, J = 8 Hz), 1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 3,92 (2H, c, J = 8 Hz), 4,65 (2H, c, J = 8 Hz), 7,44-7,59 (8H, m), 7,67-7,73 (2H, m), 7,92 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 263

60

#### *4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58 (6H, d, J = 7 Hz), 3,96 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, c, J = 7 Hz), 7,45-7,49 (3H, m), 7,65-7,68 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,6,7 (1H, d, J = 1 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1 Hz).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 264

#### *1-Etil-4-(5-metoxi-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,86 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58 (3H, d, J = 7 Hz), 3,92 (3H, s), 3,95 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, c, J = 7 Hz), 7,42-7,44 (1H, m), 7,46-7,49 (3H, m), 7,68-7,70 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 1 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z. 402(M).

10

### Ejemplo Comparativo 265

#### *1-Etil-6-isobutil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo(3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

15

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,98 (6H, d, J = 7 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,31 (1H; sep, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,88 (2H, d, J = 7 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 7,65 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,57 (2H, s).

20

### Ejemplo Comparativo 266

#### *1-Etil-6-(4-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

25

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,9 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,95 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 7,16 (2H, dd, J = 9 Hz), 7,64-7,73 (3H, m), 7,89 (1H, s), 8,59 (2H, s).

### Ejemplo Comparativo 267

30

#### *4-(5-Cloro-2-tienil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (6H, d, J = 7 Hz), 1,54 (3H, d, J = 7 Hz), 3,23 (1H, sep, J = 7, Hz), 4,29 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1 Hz), 7,14 (1H, d, J = 1 Hz), 8,06 (1H, s).

35

### Ejemplo Comparativo 268

#### *4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

40

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,11 (3H, t, J = 8 Hz), 1,39 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 3,33 (1H, m), 4,19 (2H, c, J = 8 Hz), 4,62 (2H, c, J = 8 Hz), 7,82 (1H, s), 7,99 (1H, s a), 8,67 (1H, s a), 8,78 (1H, s a).

45

### Ejemplo Comparativo 269

#### *4-(5-Bromo-3-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

50

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,10 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,64-2,10 (8H, m), 3,44 (1H, tt, J = 7,7 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7 Hz), 4,51 (2H, c, J = 7 Hz), 7,81 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,80 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 270

55

#### *4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,08-1,15 (2H; m), 1,28-1,34 (2H, m), 2,28-2,34 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,57 (2H, c, J = 6,7 Hz), 1,53 (3H, t, J = 6,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,46 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz).

60

### Ejemplo Comparativo 271

#### *4-(3-Clorofenil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 3,40 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,61 (2H, c, J = 8 Hz), 4,83 (2H, s), 7,35-7,52 (4H, m), 7,89 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 272

#### *6-Ciclopropil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,05-1,12 (2H, m), 1,28-1,34 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,22-2,30 (1H, m), 2,44 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,52 (2H, q; J = 7 Hz), 7,65 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,56 (2H; s).

### Ejemplo Comparativo 273

10

#### *4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 3,40 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,63 (2H, c, J = 8 Hz), 4,84 (2H, s), 7,83 (1H, t, J = Hz), 7,87 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 1 Hz), 8,70 (1H, d; J = 1 Hz).

15

### Ejemplo Comparativo 274

#### *4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

20

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,11 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 3,32 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 7,81 (1H, s), 7,84 (1H, t, J = 1 Hz), 8,64 (1H, d, J = 1 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1 Hz).

25

### Ejemplo Comparativo 275

#### *1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

30  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,05 (3H, t, J = 3 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,87 (2H, tc, J = 7,7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 7 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,63 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,56 (2H, s).

### Ejemplo Comparativo 276

#### *6-Ciclobutil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 1,90-2,14 (2H, m), 2,26-2,37 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,54-2,68 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,96 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,66 (2H, c, J = 7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,59 (2H, s).

### Ejemplo Comparativo 277

#### *6-(2,2-Dimetilpropil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,99 (3H, t, J = 7 Hz), 1,01 (9H, s), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,01 (2H, s), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,61 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,56 (2H, s).

50

### Ejemplo Comparativo 278

#### *4-(5-Cloro-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,08-1,13 (2H, m), 1,30-1,35 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,23-2,32 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 7,79 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,69 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 279

60

#### *4-(5-Cloro-2-tienil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,02-1,10 (2H, m), 1,24-1,32 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7 Hz), 2,07-2,18 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,50 (2H, c, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 4 Hz), 8,05 (1H, s).

65

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 280

#### *1-Etil-6-(isopropoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de terc-butilo*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,22 (6H, d, J = 7 Hz), 1,31 (9H, s), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,73 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,91 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,57 (2H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 411 (M+1).

10

### Ejemplo Comparativo 281

#### *1,6-Dietil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,1,5 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,24 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,53 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,55 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 282

20

#### *1-Etil-6-(5-metil-3-isoxazolil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,10 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,53 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, c, J = 7 Hz), 6,67 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,61 (1H, s).

25

### Ejemplo Comparativo 283

#### *1-Etil-6-(1-etilpropil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

30

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,83 (6H, t, J = 7 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,68-1,80 (2H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,81-2,88 (1H, m), 4,14 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,67 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz).

35

### Ejemplo Comparativo 284

#### *6-(Ciclopropilmetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,30-0,35 (2H, m), 0,49-0,55 (2H, m), 1,03 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20-1,31 (1H, m), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,91 (2H, d, J = 7 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo Comparativo 285

#### *4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,90 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,58 (3H, t, J = 6,6 Hz), 3,96 (2H, c, J = 6,6 Hz), 4,67 (2H, c, J = 6,6 Hz), 7,45-7,50 (3H, m), 7,63-7,72 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,70 (1H, s); 8,81 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 286

#### *4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,10 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,66-1,78 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,02-2,10 (4H, m), 3,45 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz); 7,37 (1H, dd, J = 4,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1 Hz), 7,79 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4 Hz).

60

### Ejemplo Comparativo 287

#### *6-(Etoximetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,05 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,55 (2H, c, J = 7 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 4,89 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,57 (2H, t, J = 1 Hz)

## ES 2 319 797 T3

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 369 (M+1).

### Ejemplo Comparativo 288

5 *1-Etil-6-isopropil-4-{5-[(trimetilsilil]etnil}-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,26 (9H, s), 1,10 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,32 (1H, h, J = 6,8 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,80 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,75 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 289

15 *6-Ciclopentil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,79 (2H, m), 1,82-1,99 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,44 (3H, s), 3,45 (1H, tt, J = 7, 7 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,55 (1 H, s), 8,57 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 290

25 *1-Etil-6-(4-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,58 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,95 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,65 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,17 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,65-7,71 (3H, m), 7,90 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,66 (1H, s)

30 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 19.

### Ejemplo 291

35 *[1-Etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (6H, d, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,69 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,58 (1H, s)

40 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 311 (M+1).

### Ejemplo 292

45 *[4-(5-Bromo-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 (2H, m), 1,33 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,83 (1H, t, J = 4,6 Hz), 2,57 (1H, m), 4,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,81 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,67 (1H, s), 8,09 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,0 Hz).

### Ejemplo 293

50 *[6-(Etoximetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

55 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,76 (2H, c, J = 7 Hz), 3,84 (1H, t, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 4,96 (2H, s), 7,82 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 1 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 1 Hz)

60 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 327 (M+1).

### Ejemplo 294

65 *[6-Ciclopentil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,79 (2H, m), 1,91-2,04 (2H, m), 2,05-2,15 (4H, m), 2,45 (3H, s), 3,77 (1H, tt, J = 7,7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,70 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,59 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 295

*[6-Butil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 (3H, t, J = 7 Hz), 1,50-1,59 (5H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,53 (2H, s a).

### Ejemplo 296

10

*[1-Etil-6-(4-metoxifenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,62 (2H, c), 7,05 (2H, d), 7,74-7,85 (4H, m), 8,56 (1H, s), 8,70 (1H, s).

15

### Ejemplo 297

*(2E)-3-[1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol*

20

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (3H, t, J = 6 Hz), 2,42 (3H, s), 3,50 (3H, s), 4,26 (2H, a), 4,62 (2H, c, J = 6 Hz), 4,71 (2H, s), 5,75 (1H, td, J = 3,13 Hz), 6,68 (1H, d, J = 13 Hz), 7,59 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,49 (2H, s).

### Ejemplo 298

*(2E)-3-[1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol*

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 3,51 (3H, s), 4,17 (2H, t, J = 3 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 4,71 (2H, s), 5,76 (1H, td, J = 11,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 11 Hz), 7,60 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,49 (2H, s).

30

### Ejemplo 299

35 *[4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 1,75 (1H, t, J = 5 Hz), 4,48 (2H, d, J = 5 Hz), 4,64 (2H, c, J = 8 Hz), 7,48-7,58 (3H, m), 7,69 (1H, s a), 7,71-7,78 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 6 Hz).

40

### Ejemplo 300

*[1-Etil-6-fenil-4-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 4,50 (2H, s a), 4,64 (2H, c, J = 8 Hz), 7,43-7,59 (4H, m), 7,74-7,83 (2H, m), 8,06 (1H, m), 8,87 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 8,93 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo 301

50

*[4-(5-Cloro-2-tienil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,54 (3H, t, J = 8 Hz), 1,81 (1H, t, J = 5 Hz), 4,55-4,65 (4H, m), 7,09 (1H, d, J = 5 Hz), 7,45-7,56 (4H, m), 7,70-7,77 (2H, m), 8,11 (1H, s).

55

### Ejemplo 302

*[4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

60

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73 (1H, t, J = 5 Hz), 4,48 (2H, d, J = 5 Hz), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50-7,54 (3H, m), 7,75-7,78 (2H, m), 7,83 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 1 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1 Hz).

65

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 303

*(1-Etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metanol*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,52-1,61 (4H, m), 4,54 (1H, d, J = 5 Hz), 4,62 (2H, c, J = 8 Hz), 7,45-7,66 (8H, m), 7,72-7,80 (3H, m).

### Ejemplo Comparativo 304

10

*[1-Etil-6-fenil-4-(3-quinolinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,59 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,91 (1H, t, J = 3,4 Hz), 4,55 (2H, d, J = 3,4 Hz), 4,65 (2H, c, J = 6,6 Hz), 7,46-7,60 (3H, m), 7,67 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,77-7,89 (4H, m), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,55 (1H, s), 9,21 (1H, s).

### Ejemplo 305

20

*[4-(2-cloro-4-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,44 (6H, d, J = 6 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70 (1H, t, J = 5 Hz), 3,65 (1H, cc, J = 6 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 6 Hz), 7,55 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 6 Hz).

25

### Ejemplo 306

*[1-Etil-6-isobutil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

30  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,05 (6H, d, J = 7 Hz), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 2,22-2,32 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,05 (2H, d, J = 7 Hz), 4,55 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 1 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo 307

35

*[1-Etil-4-(5-metoxi-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, t, J = 1 Hz), 7,75-7,80 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz), 8,70 (1H, a, J = 1 Hz).

### Ejemplo 308

*(2E)-3-[1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol*

45

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,56 (3H, t), 2,45 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 4 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 5,32 (1H, td, J = 11,4 Hz), 6,44 (1H, d, J = 11 Hz), 7,40-7,50 (3H, m), 7,56-7,67 (3H, m), 7,76 (1H, s), 8,50 (2H, s).

### Ejemplo 309

*[1-Etil-6-(4-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,20 (2H, dd, J = 8,8 Hz), 7,77-7,98 (4H, m), 8,58 (1H, a), 8,71 (1H, a).

### Ejemplo 310

60

*[4-(5-Cloro-2-tienil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 3,64 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,84 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 4 Hz), 7,95 (1H, s).

65

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 311

*[4-(5-Bromo-3-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-2,13 (8H, m), 3,77 (1H, tt, J = 7,7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 4,70 (2H, s), 7,67 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,80 (1H, s).

### Ejemplo 312

10

*[4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,41 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 1,72 (1H, ta, J = 5 Hz), 3,65 (1H, m), 4,60 (2H, c, J = 8 Hz), 4,68 (2H, d a, J = 5 Hz), 7,69 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 8,73 (1H, s a), 8,80 (1H, s a).

15

### Ejemplo 313

*[6-Ciclopropil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

20

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,09,1,15 (2H, m), 1,30-1,34 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 2,55-2,63 (1H, m), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,83 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,59 (1H, s).

### Ejemplo 314

*[4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,08-1,15 (2H, m), 1,28-1,35 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7 Hz), 2,51-2,61 (1H, m), 4,51 (2H, c, J = 7 Hz), 4,79 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4 Hz).

30

### Ejemplo 315

35 *(2E)-3-[4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,04-1,09 (2H, m), 1,25-1,31 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,35-2,44 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,51 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,70 (1H, dd, J = 13,2, 5,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,40 (1H, s), 7,64 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,4 Hz).

40

### Ejemplo 316

*[4-(3-Clorofenil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

45

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,56 (3H, t, J = 8 Hz), 3,55 (3H, s), 3,61 (1H, t, J = 8 Hz), 4,56-4,66 (4H, m), 4,91 (2H, s), 7,47-7,58 (3H, m), 7,64 (1H, s a), 7,81 (1H, s).

### Ejemplo 317

*[4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 3,56 (3H, s), 3,59 (1H, t, J = 7 Hz), 4,59 (2H, d, J = 7 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 4,92 (2H, s), 7,83 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 1 Hz), 8,83 (1H, d, J = 1 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1 Hz).

55

### Ejemplo 318

60 *[1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$   $\delta$  1,10 (3H, t, J = 7 Hz), 1,53 (3H, t, J = 7 Hz), 1,94 (2H, tc, J = 7,7 Hz), 2,41 (2H, s), 3,12 (2H, t, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,54 (1H, s).

65

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 319

*[4-(5-cloro-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,57 (3H, t, J = 8 Hz), 3,54-3,61 (4H, m), 4,55-4,68 (4H, m), 4,92 (2H, s), 7,83 (1H, s), 8,07 (1H, t, J = 1 Hz); 8,73 (1H, d, J = 1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo 320

10

*[4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,42 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 1,72 (1H, t, J = 7 Hz), 3,67 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, d, J = 7 Hz), 7,69 (1H, s), 7,95 (1H, t, J = 1 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1 Hz).

### Ejemplo 321

20

*[6-Ciclobutil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,42 (6H, d, J = 7 Hz) 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,69 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,58 (1H, s)

25 EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 311 (M+1).

### Ejemplo 322

30

*[4-(5-Cloro-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,09-1,15 (2H, m), 1,30-1,35 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,53-2,63 (1H, m), 4,51 (2H, c, J = 7 Hz), 4,80 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,69 (2H, s).

35

### Ejemplo 323

*[4-(5-Cloro-2-tienil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,06-1,15 (2H, m), 1,26-1,35 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7 Hz), 1,76 (1H, t, J = 6 Hz), 2,50-2,60 (1H, m), 4,50 (2H, c, J = 7 Hz), 5,00 (2H, d, J = 6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 4 Hz), 7,94 (1H, s).

### Ejemplo 324

45

*[1-Etil-6-isopropil-4-(2-metil-4-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,42 (6H, d, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,66 (3H, s), 3,67 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 4, 1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1 Hz), 7,64 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 4 Hz)

50

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 311 (M+1).

### Ejemplo 325

55

*[4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 1,69-1,81 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,05-2,14 (4H, m), 3,75 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, d, J = 4 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 4,1 Hz), 7,56 (1H, s), 7,66 (1H s), 8,56 (1H, d, J = 4 Hz).

### Ejemplo 326

65

*[4-(4-Amino-3,5-diclorofenil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,10(2H, m), 1,30 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,71 (1H, t, J = 5,0 Hz), 2,56 (1H, m), 4,50 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s a), 4,86 (2H, d, J = 5:1 Hz), 7,43 (2H, s), 7,71 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo Comparativo 327

*(1-Etil-6-isopropil-4-{5-[(trimetilsilil)etnil]-3-piridil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metanol*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,26 (9H, s), 1,41 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,54 (3H, t, J = 6,5 Hz), 3,67 (1H, h, J = 6,7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 6,5 Hz), 4,65 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,77 (1H, s).

### Ejemplo 328

10

*[6-(2,2-Dimetilpropil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,11 (9H, s), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,09 (2H, s), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,71 (2H, s), 7,66 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,57 (2H, s)

15

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 339 (M+1).

### Ejemplo 329

20

*[4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,55 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,90 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,55 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,45-7,58 (3H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,34 (1H, s).

25

### Ejemplo 330

30

*[1-Etil-6-(1-etilpropil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,86 (6H, t, J = 7 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 1,75-1,89 (2H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,18-3,27 (1H, m), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1 Hz).

35

### Ejemplo 331

*[6-(Ciclopropilmetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,36-0,41 (2H, m), 0,55-0,61 (2H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 7,70 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,60 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 323 (M+1).

45

### Ejemplo 332

*[1,6-Dietil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,46 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 3,20 (2H, c, J = 7 Hz), 4,59 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,53 (1H, s).

### Ejemplo 333

55

*(4-Ciclohexil-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metanol*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,04 (2H, m), 1,22 (2H, m), 1,45-1,55 (3H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,84-1,97 (7H, m), 2,47 (1H, m), 3,25 (1H, m), 4,46 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,04 (2H, d, J = 5,5 Hz), 8,09 (1H, s).

60

### Ejemplo 334

*[1-Etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol*

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,55 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,47 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,62 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,20-7,35 (3H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 7,83 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,70 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 335

A una solución de 1-etil-6-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (354 mg) en tolueno (7 ml) se le añadió solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1,5 M, 1,0 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó durante 5 horas a la misma temperatura. La reacción se interrumpió con HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtuvo 1-etil-6-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (229 mg) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,89 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,26-2,52 (2H, m), 3,65 (2H, dd, J = 13,2, 13,2 Hz), 4,12-4,21 (2H, m), 4,30-4,41 (1H, m), 4,62 (2H, c, J = 6,6 Hz), 7,50-7,61 (5H, m), 8,45 (1H, s), 10,02 (1H, s)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 335.

### Ejemplo 336

#### *4-Ciclohexil-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40-1,63 (4H, m), 1,57 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,81-2,05 (6H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 4,60 (2H, c, J = 6,6 Hz), 7,48-7,61 (5H, m), 8,39 (1H, s), 10,01 (1H, s).

### Ejemplo Comparativo 337

#### *1-Etil-4-isopropil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,59 (6H, d, J = 6,7 Hz), 4,37 (1H, h, J = 6,7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,49-7,60 (5H, m), 8,35 (1H, s), 10,00 (1H, s).

### Ejemplo 338

Una solución de (2E)-3-[1-etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo (268 mg) en MeOH-AcOH (90:10, 10 ml) se hidrogenó (3 atm) sobre hidróxido de paladio (38 mg) a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre anhídrido MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:2) dando 3-[1-etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo (123 mg) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (6H, d, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,39 (2H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 7 Hz), 3,40 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 7,51 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 1 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1 Hz)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 338.

### Ejemplo 339

#### *3-[6-(Ciclopropilmetil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,34-0,38 (2H, m), 0,55-0,60 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,27-1,35 (1H, m), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,94 (2H, d, J = 7 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, t, J = 1 Hz), 7,53 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 7 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 393 (M+1).

### Ejemplo 340

#### *3-[1-Etil-6-fenil-4-(3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (3H, t, J = 8 Hz), 1,55 (3H, t, J = 8 Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,89 (2H, c, J = 8 Hz), 4,60 (2H, c, J = 8 Hz), 7,43-7,59 (7H, m), 7,65 (1H, s), 7,80 (1H, m), 8,71-8,79 (2H, m).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 341

*Ácido 3-(1-etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)propanoico*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,54 (3H, t, J = 8 Hz), 2,09 (2H, c a, J = 8 Hz), 3,04 (2H, c a, J = 8 Hz), 4,59 (2H, c, J = 8 Hz), 7,27 (1H, s), 7,39-7,60 (8H; m), 7,67 (1H, s).

### Ejemplo 342

10

*Ácido 3-[1-etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,53 (3H, t, J = 7 Hz), 2,12 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 7,15-7,35 (2H, m), 7,40-7,51 (2H, m), 7,64 (2H, s), 8,48 (1H, s), 8,53 (1H, s).

15

### Ejemplo 343

*Ácido 3-[6-ciclopropil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

20

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,07-1,13 (2H, m), 1,29-1,35 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,26-2,34 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7 Hz), 3,15 (2H, t, J = 7 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7 Hz), 7,48 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,53 (1H, s)

25 pf. 205-207°C.

### Ejemplo 344

30 *Ácido 3-[1-etil-6-isobutil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,04 (6H, d, J = 7 Hz), 1,53 (3H, t, J = 7 Hz), 2,39-2,47 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,85 (2H, d, J = 7 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 7,51 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 1 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1 Hz)

35

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 367 (M+1)

pf. 190-191°C.

40

### Ejemplo 345

*Ácido 3-[1-etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

45  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,55 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,13 (3H, t, J = 6,4 Hz), 2,45 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,58 (2H, c, J = 6,8 Hz), 7,17-7,35 (2H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,64 (2H, s), 8,47 (1H, s), 8,53 (1H, s).

### Ejemplo 346

50

*Ácido 3-[1-etil-6-(1-etilpropil)-4-(5-metil-3-piridin)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  0,86 (6H, t, J = 7 Hz), 1,53 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73-1,84 (2H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,51 (2H, t, J = 7 Hz), 2,94-3,05 (3H, m), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,55 (1H, s)

55

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 381 (M+1)

pf. 144-145°C.

60

### Ejemplo 347

*Ácido 3-(4-ciclohexil-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)propanoico*

65

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,38-1,57 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,80-2,10 (8H, m), 2,38 (2H, t, J = 9,5 Hz), 3,04 (2H, t, J = 9,5 Hz), 3,06-3,14 (1H, m), 4,56 (2H, c, J = 6,5 Hz), 7,34-7,51 (5H, m), 8,20 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 348

*Ácido 3-[1-etil-6-(5-metil-3-isoxazolil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,58 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 2,50 (2H, t, J = 8 Hz), 2,56 (3H, s), 3,32-3,48 (2H, m), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 6,76 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,62 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,57 (1H, s).

### Ejemplo 349

10 *Ácido 3-[6-(2,2-dimetilpropil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,09 (9H, s), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,93 (2H, s), 3,07 (2H, t, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 7,51 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 381 (M+1)

pf. 221-223°C.

### Ejemplo 350

*3-[6-Butil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoato de etilo*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,01 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,54 (2H, m), 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 1,78-1,91 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 2,94-3,02 (4H, m), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz).

7,52 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,59 (1H, s).

### Ejemplo 351

*Ácido 3-[1-etil-6-isopropil-4-(2-metil-4-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (2H, t, J = 7 Hz), 2,66 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 3,37-3,46 (1H, m), 4,58 (2H, c, J = 7 Hz), 7,17 (1H, d, J = 4 Hz), 7,18 (1H, s), 7,50 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 4 Hz)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+1)

40 pf. 187-189°C.

### Ejemplo 352

45 *Ácido 3-[6-ciclopentil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 1,69-1,79 (2H, m), 1,86-2,04 (2H, m), 2,05-2,12 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,53 (2H, t, J = 8 Hz), 3,05 (2H, t, J = 8 Hz), 3,52 (1H, tt, J = 6 Hz), 4,56 (2H, c, J = 7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz).

### Ejemplo 353

55 Una mezcla de [4-(5-cloro-2-tienil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (2,526 g), dióxido de manganeso activado (13,1 g) en tetraclorometano (50 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. Se añadió más dióxido de manganeso activado (26,1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y n-hexano (1:20) dando 4-(5-cloro-2-tienil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (1,4 g) en forma de cristales amarillos.

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,35 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 4,05 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 1 Hz), 8,10 (1H, s), 10,25 (1H, s)

65 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 353.

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 354

#### *4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

- 5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73-1,83 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 4,14 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 4, 1 Hz), 7,43 (1H, t, J = 1 Hz), 7,76 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 4 Hz), 10,24 (1H, s).

### 10 Ejemplo Comparativo 355

#### *1-Etil-6-isopropil-4-[5-[(trimetilsilil)etnil]-3-piridil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

- 15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  0,29 (9H, s), 1,40 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,58 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,11 (1H, h, J = 6,6 Hz), 4,62 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,80 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,14 (1H, s).

### Ejemplo 356

#### *20 1-Etil-4-(5-metoxi-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 3,94 (3H, s), 4,68 (2H, c, J = 7 Hz), 7,36 (1H, t, J = 1 Hz), 7,53-7,57 (3H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,45 (1H, s), 10,00 (1H, s)

- 25 EM(ENI<sup>+</sup>)(m/z) 359 (M+1).

### Ejemplo 357

#### *30 1-Etil-6-(4-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,60 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 7,12-7,30 (2H, m), 7,60-7,69 (3H, m), 7,88 (1H, s), 8,54 (1H, s a), 8,60 (1H, s a), 10,11 (1H, s).

### 35 Ejemplo 358

#### *4-(2-Cloro-4-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

- 40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,13-1,21 (2H, m), 1,34-1,40 (2H, m), 1,53 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,24-3,32 (1H, m), 4,52 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 4 Hz), 7,43 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 4 Hz), 10,23 (1H, s).

### Ejemplo 359

#### *45 1-(5-Bromo-3-piridil)-6-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,72-1,83 (2H, m), 1,83-1,98 (2H, m), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,00-2,18 (4H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,79 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,85 (1H, s), 10,24 (1H, s).

50

### Ejemplo 360

#### *55 1-Etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,10 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,78-1,90 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,30 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,60 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,63 (1H, s).

### 60 Ejemplo 361

#### *4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-(metoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

- 65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 3,57 (3H, s), 4,67 (2H, c, J = 7 Hz), 5,05 (2H, s), 7,88 (1H, s), 7,97 (1H, t, J = 1 Hz), 8,64 (1H, d, J = 1 Hz), 8,87 (1H, d, J = 1 Hz), 10,22 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 362

#### *6-Ciclobutil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,61 (3H, t, J = 7 Hz), 1,87-1,99 (1H, m), 2,06-2,16 (1H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,54-2,62 (2H, m), 4,50 (1H, quintuplete, J = 7 Hz); 4,66 (2H, c, J = 7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,62 (1H, d, J = 1 Hz), 10,09 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 321 (M+1).

10

### Ejemplo 363

#### *4-(5-Cloro-3-piridil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

15

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,15-1,20 (2H, m), 1,35-1,40 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 3,25-3,34 (1H, m), -4,52 (2H, c, J = 7 Hz), 7,76 (1H, s); 7,80 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,75 (1H, s), 10,24 (1H, s).

### 20 Ejemplo 364

#### *6-(2,2-Dimetilpropil)-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

25  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,03 (9H, s), 1,57 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 3,39 (2H, s), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1 Hz), 10,13 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 337 (M+1).

### 30 Ejemplo 365

#### *1-Etil-6-(1-etilpropil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

35  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  0,85 (6H, t, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 1,71-1,84 (2H, m), 1,93-2,05 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,80-3,87 (2H, m), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,59 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,62 (1H, s), 10,15 (1H, s).

### Ejemplo 366

#### *1,6-Dietil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,34 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,25 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, c, J = 7 Hz), 7,60 (1H, s), 111 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,58 (1H, s), 10,10 (1H, s).

45

### Ejemplo 367

#### *6-Butil-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

50  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,00 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46-1,61 (5H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,33 (2H, t, J = 7 Hz), 4,62 (2H, c, J = 7 Hz), 7,60 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,62 (1H, s), 10,10 (1H, s).

### Ejemplo 368

55

#### *1-Etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído*

60  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,59 (3H, t, J = 6,7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,65 (2H, c, J = 6,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,7, 7,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,43-7,55 (1H, m), 7,55-7,71 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,60 (1H, s), 10,00 (1H, s) Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 70.

### Ejemplo 369

#### *4-(5-Cloro-2-tienil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima*

65  $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$  1,01-1,10 (2H, m), 1,25-1,30 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7 Hz), 2,66-2,77 (1H, m), 4,50 (2H, c, J = 7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 4 Hz), 7,46 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,40 (1H, s).

## ES 2 319 797 T3

### Ejemplo 370

*4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima*

5  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,46 (6H, d, J = 7 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7 Hz), 3,54 (1H, cc, J = 7, 7 Hz), 4,60 (2H, c, J = 7 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 6 Hz)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 73.

10

### Ejemplo 371

*4-(5-Cloro-2-tienil)-6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo*

15  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,19-1,36 (4H, m), 1,50 (3H; t, J = 7 Hz), 2,68-2,76 (1H, m), 4,50, (2H, c, J = 7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 4 Hz), 8,20 (1H, s).

### Ejemplo 372

20

*4-(2-Cloro-4-piridil)-1-etil-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo*

$^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,45 (6H, d, J = 6 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7 Hz), 3,76 (1H, cc, J = 6, 6 Hz), 4,63 (2H, c, J = 7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 6, 1 Hz), 7,52-7,53 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,66 (1H, dd, J = 6,1 Hz).

25

### Ejemplo Comparativo 373

30 A una solución de ácido 3-[1-etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico (40 mg) en DCM (1,5 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (28,3 mg), metilamina (solución 1 N en THF, 0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,7 mg) a esta mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de MeOH y  $\text{CHCl}_3$  (1:20). El residuo se trató con n-hexano dando un sólido que se lavó con IPE dando 3-[1-etil-6-isopropil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metilpropanamida (24 mg) en forma de un cristal incoloro.

40  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,38 (6H, d, J = 7 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7 Hz), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,94-3,06 (2H, m), 3,46 (1H, sep, J = 7 Hz), 4,57 (2H, c, J = 7 Hz), 5,27-5,36 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,51 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,55 (1H, s)

EM (ENI<sup>+</sup>) m/z 366 (M+1).

45

### Ejemplo 374

50 A una mezcla de trifluorometanosulfonato de 5-ciano-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo (253 mg), ácido 4-fluorobencenobórico (129 mg), fosfonato potásico en polvo (195 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (x 2) y salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 1-etil-6-(4-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (175 mg) en forma de un sólido incoloro.

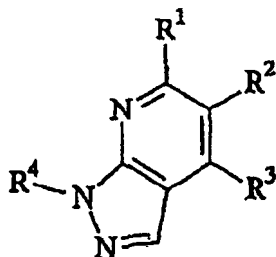
55  $^1\text{H RMN (CDCl}_3) \delta$  1,61 (3H, t, J = 6,5 Hz), 2,51 (3H, s), 4,68 (2H, c, J = 6,5 Hz) 7,21-7,31 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,78 (1H, s).

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que:

R<sup>1</sup> es

- (1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-difensililoxi, cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenoxi, hidroxiiimino, carbamoiloxi opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un radical de un sistema de anillo monocíclico saturado que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre [en el que dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, o un radical de un sistema de anillo monocíclico aromático que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho radical está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>],
- (2) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con ciano o carbamoilo opcionalmente sustituido con arilo puede tener halógeno,
- (3) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),
- (4) alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (5) ciano,
- (6) fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno, o
- (7) un radical de un sistema de anillo monocíclico aromático que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> es ciano, alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxiiiminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -(A<sup>1</sup>)p-X-A<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, en la que p es 0 ó 1; A<sup>1</sup> es alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o -CH=CH-;

X es un enlace sencillo, -CH<sub>2</sub>- o -O-;

A<sup>2</sup> es un grupo divalente derivado de un radical de un sistema de anillo monocíclico saturado que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH=CH)<sub>m</sub>- (en la que n es un número entero que puede variar de 1 a 4 y m es 1 ó 2); y

R<sup>5</sup> es hidroxilo, hidroxilo protegido, carboxi, carboxi esterificado, o -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno, y R<sup>7</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Y-R<sup>8</sup> (en la que q es 0, 1, 2 ó 3, Y es un enlace o -O-, y R<sup>8</sup> es fenilo o indanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3</sup> es

- (1) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y amino,
- (2) un radical de un sistema de anillo monocíclico aromático que comprende 5 ó 6 átomos en el anillo y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

## ES 2 319 797 T3

- (3) tetrahidropirano,
- (4) ciclohexilo, o
- (5) ciclohexilmetilo o feniletilo; y

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que el compuesto no sea [1-etil-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metanol, o 1-etil-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es

- (1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-difenilsiloxi, cicloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenoxi, hidroximino, carbamoiloxi opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o morfolinilo, [en la que dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, o piridilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>].
- (2) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con ciano o carbamoilo opcionalmente sustituido con arilo que puede tener un halógeno,
- (3) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),
- (4) alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (5) ciano,
- (6) fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno, o
- (7) oxazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> es ciano, formilo, hidroximino metilo o =(A<sup>1</sup>)p-X-A<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, en la que R<sup>5</sup>, A<sup>1</sup>, p y X son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1, y

A<sup>2</sup> es un grupo divalente derivado de piperidina o piperazina, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -(CH=CH)<sub>m</sub>- [en la que n es un número entero que puede variar de 1 a 4 y m es 1 ó 2];

R<sup>3</sup> es

- (1) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (2) fenilo sustituido con dos átomos de halógeno y amino,
- (3) piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquino, halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (4) ciclohexilo, o
- (5) ciclohexilmetilo o feniletilo; y

R<sup>4</sup> es etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que

R<sup>1</sup> es

- (1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenoxi, carbamoiloxi opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o morfolinilo, [en la que dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo].
- (2) alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- (3) fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; y

R<sup>3</sup> es

- (1) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

## ES 2 319 797 T3

- (2) piridilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquino, halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 que es

- (1) [1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol,  
(2) (2E)-3-[1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol,  
(3) 4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo,  
(4) Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico,  
(5) Ácido (2E)-3-[6-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico,  
(6) Ácido (2E)-3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico,  
(7) Ácido 3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico,  
(8) Ácido 3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-(4-morfolinilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico,  
(9) [4-(6-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol,  
(10) (2E)-3-(1-Etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrilato de etilo,  
(11) (2E)-3-[1-Etil-6-isobutil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrilato de etilo,  
(12) Ácido (2E)-3-(1-etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico,  
(13) Ácido (2E)-3-[1-etil-6-isobutil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico,  
(14) [4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol,  
(15) Ácido 3-(1-etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico,  
(16) Ácido 3-[1-etil-6-(2-fluorofenil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico, o  
(17) Ácido 3-[1-etil-6-isopropil-4-(2-metil-4-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 que es

- (1) [1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol,  
(2) (2E)-3-[1-Etil-6-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-propen-1-ol,  
(3) 4-(5-Bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo,  
(4) Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico,  
(5) Ácido (2E)-3-[6-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico,  
(6) Ácido (2E)-3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]acrílico,  
(7) Ácido 3-[1-etil-4-(5-metil-3-piridil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]propanoico,  
(8) [4-(6-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol,  
(9) (2E)-3-(1-etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrilato de etilo,

# ES 2 319 797 T3

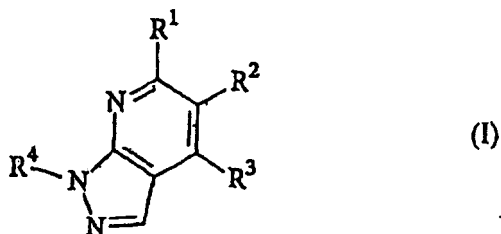
(10) Ácido (2E)-3-(1-etil-4,6-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acrílico, o

(11) [4-(5-Cloro-3-piridil)-1-etil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un proceso para preparar el compuesto de pirazolopiridina de la siguiente fórmula (I):

10



15

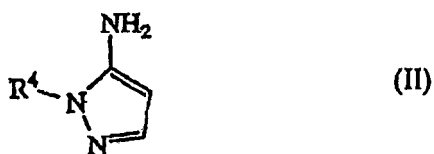
20

en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo; que comprende

25

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

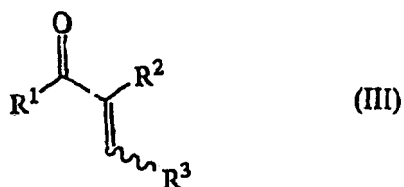
30



35

en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (III)

40



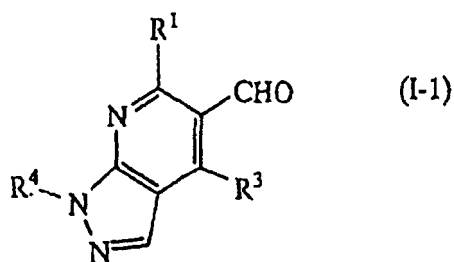
45

50 en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, para dar un compuesto (I) anterior,

55

(2) someter un compuesto de fórmula (I-1):

60

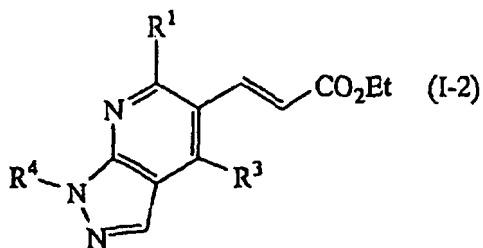


65

ES 2 319 797 T3

en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, a reacción de Wittig para dar un compuesto (I-2):

5

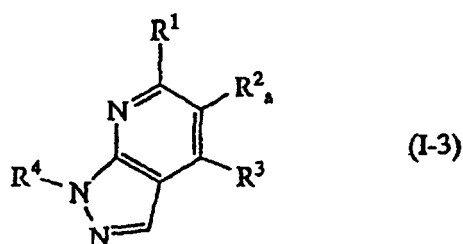


10

15 en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo,

(3) someter un compuesto de fórmula (I-3):

20



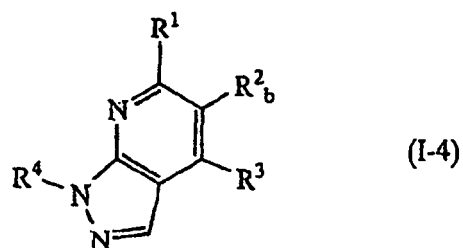
25

30 en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente, y

R<sup>2a</sup> es igual que el R<sup>2</sup> anterior que tiene un carboxi protegido, o una sal del mismo,

a hidrólisis dando un compuesto de fórmula (I-4):

35



40

45

en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se define como en el caso anterior, y

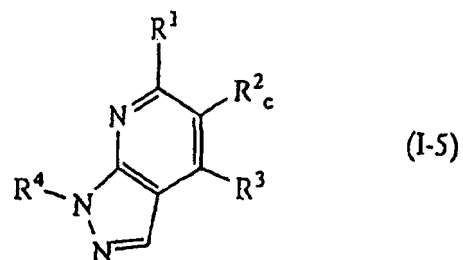
R<sup>2b</sup> es igual que el R<sup>2</sup> anterior que tiene un resto carboxi,

o una sal del mismo.

50

(4) amidar un compuesto (I-4) anterior o una sal del mismo para dar un compuesto de fórmula (I-5):

55



60

65

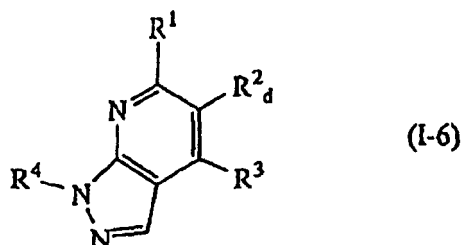
en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se definen como en el caso anterior, y

## ES 2 319 797 T3

$R^2_c$  es igual que el  $R^2$  anterior que tiene un resto  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ , (en la que cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se define como en la reivindicación 1),

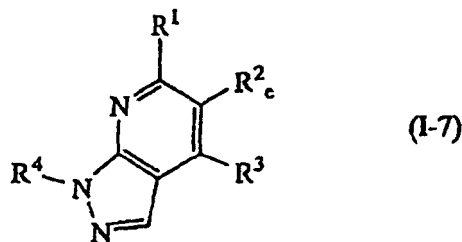
o una sal del mismo,

(5) reducir un compuesto del compuesto de fórmula (I-6):



en la que cada uno de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es como se ha definido anteriormente, y

$R^2_d$  es igual que el  $R^2$  anterior que tiene un resto  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , o una sal del mismo, dando un compuesto de fórmula (I-7):



en la que cada uno de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es como se ha definido anteriormente, y

$R^2_c$  es igual que el  $R^2_d$  anterior en el que el resto  $-\text{CH}=\text{CH}-$  se ha cambiado por un resto alquileo, o una sal del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la reivindicación 1 mezclado con vehículos farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7, para inhibir la actividad de la enzima fosfodiesterasa IV (PDR-IV) y/o para inhibir la producción del factor de necrosis tumoral (TNF).

9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7, para la prevención o tratamiento de enfermedades para las que es pertinente una terapia con un inhibidor de PDE-IV o un inhibidor de la producción de TNF.

10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7, para la prevención o tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad fibrótica, hepatitis aguda y fulminante, esteatosis hepática (esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica), hepatitis crónica (vírica o no vírica), cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmune, dermatitis atópica, enfermedades de Alzheimer, infección vírica y depresión.

11. Un uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades para las que es pertinente una terapia con un inhibidor de PDE-IV o un inhibidor de la síntesis de TNF.

12. El uso, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), enfermedad fibrótica, hepatitis aguda y fulminante, esteatosis hepática (esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica), hepatitis crónica (vírica o no vírica), cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmune, dermatitis atópica, enfermedades de Alzheimer, infección vírica o depresión, de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.