

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 899 868**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2018** **PCT/EP2018/084432**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2019** **WO19115566**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2018** **E 18830163 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.10.2021** **EP 3723807**

54 Título: **Tratamientos de combinación que comprenden la administración de 1H-pirazolo[4,3-b]piridinas**

30 Prioridad:

14.12.2017 DK PA201700708

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2022

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

KEHLER, JAN;
JUHL, KARSTEN;
MARIGO, MAURO;
VITAL, PAULO, JORGE, VIEIRA;
JESSING, MIKKEL;
LANGGÅRD, MORTEN;
RASMUSSEN, LARS, KYHN y
CLEMENTSON, CARL, MARTIN, SEBASTIAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 899 868 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

Tratamientos de combinación que comprenden la administración de 1H-pirazolo[4,3-b]piridinas

Campo de la invención

La presente invención proporciona un tratamiento combinado que comprende la administración de un primer compuesto que es un inhibidor de la enzima PDE1 y un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico; para el tratamiento de un paciente con trastornos psiquiátricos y/o cognitivos.

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

disfunción sexual femenina (p. ej., el documento WO 2008/070095).

El uso combinado y la composición farmacéutica de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados en la actualidad para trastornos psiquiátricos y/o cognitivos, tratamientos que no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de procedimientos alternativos de tratamiento de tales enfermedades.

El documento WO2016/055618 describe triazolopirazinonas como inhibidores de PDE1 para su uso en el tratamiento de trastorno psiquiátrico y trastorno neurodegenerativo. Pueden usarse en combinación con fármacos útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

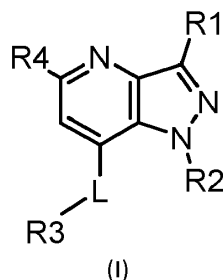
Resumen de la invención

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

La invención proporciona el uso combinado de un compuesto que es un inhibidor de PDE1 y, como tal, es útil para tratar trastornos psiquiátricos y/o cognitivos y un segundo compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico para el tratamiento de un paciente con trastornos psiquiátricos y/o cognitivos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

1) un compuesto según la fórmula (I)



donde

L se selecciona del grupo que consiste en NH, CH₂, S y O;

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, fluoroalquilo C₁-C₅ y cicloalquilo C₃-C₅ monocíclico saturado;

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofurano y tetrahidropirano; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente una o más veces con uno o más del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.

R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, deuteroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃, deuteroalcoxi C₁-C₃ y -N-R₅R₆ donde R₅ y R₆ se

seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₃ y deuteroalquilo C₁-C₃; o

R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, deuteroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃, deuteroalcoxi C₁-C₃ y -N-R₅R₆ donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₃ y deuteroalquilo C₁-C₃; o

R4 es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y 2) un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, donde 1) y 2) son para su uso combinado en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo donde dicho medicamento está destinado a usarse en combinación con un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.

En una realización, la invención proporciona el uso de 1) un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2) un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

Descripción detallada de la invención

Enzimas PDE1:

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

Inhibidores de PDE1:

En el contexto de la presente invención, se considera que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel de CI₅₀ de cualquiera de las tres isoformas de PDE1 es de 10 micromolar o menos, preferiblemente menos de 9 micromolar, como 8 micromolar o menos, como 7 micromolar o menos, como 6 micromolar o menos, como 5 micromolar o menos, como 4 micromolar o menos, como 3 micromolar o menos, más preferiblemente 2 micromolar o menos, como 1 micromolar o menos, en particular 500 nM o menos.

En general, un compuesto según la fórmula (I) exhibe selectivamente hacia la isoforma PDE1B, lo que significa que dichos compuestos son más fuertes como inhibidores de PDE1B que como inhibidores de PDE1A y/o PDE1C. En realizaciones preferidas de la invención, dichos compuestos son al menos dos veces más fuertes, cinco veces más fuertes o diez veces más fuertes como inhibidores de PDE1B que como inhibidores de PDE1A y/o PDE1C. En realizaciones más preferidas de la invención, dichos compuestos son al menos quince veces más fuertes o veinte veces más fuertes como inhibidores de PDE1B que como inhibidores de PDE1A y/o PDE1C.

En realizaciones preferidas, la cantidad requerida del compuesto según la fórmula (I) requerida para alcanzar el nivel de CI₅₀ de PDE1B es de 400 nM o menos, como 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, o incluso 80 nM o menos, como 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos. La selectividad hacia la isoforma PDE1B puede evitar efectos potencialmente no deseados asociados con la inhibición de PDE1A y/o PDE1C, tal como efectos periféricos potencialmente no deseados.

Sustituyentes:

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

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

Un intervalo dado puede indistintamente ser indicado con «-» (guion) o «a», p. ej., el término «alquilo "C₁-C₃» es equivalente a «alquilo C₁ a C₃».

Los términos «alquilo C₁-C₃», «alquilo C₁-C₄», «alquilo C₁-C₅», «alquilo C₁-C₆», «alquilo C₁-C₇» y alquilo «C₁-C₈» se refieren a un hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificado) o ramificado que tiene de uno hasta ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

5 El término «fluoroalquilo C₁-C₃» se refiere a un alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más flúor.

Los términos «deuteroalquilo C₁-C₄» y «deuteroalquilo C₁-C₃» se refieren a un alquilo C₁-C₄ y un alquilo C₁-C₃ donde uno o más átomos de hidrógeno se designan como deuterio. Los ejemplos de «deuteroalquilo C₁-C₃» incluyen, pero no se limitan a, trideuteriometilo, 1,1-dideuterioetilo, 2,2,2-trideuterioetilo y 1,1,2,2,2-pentadeuterioetilo.

10 El término cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

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

15 El término «alcoxi C₁-C₃» se refiere a un resto de fórmula -OR', donde R' indica alquilo C₁-C₃ como se definió anteriormente.

El término «fluoroalcoxi C₁-C₃» se refiere a un resto de fórmula -OR', donde R' indica fluoroalquilo C₁-C₃ como se definió anteriormente.

20 El término «deuteroalcoxi C₁-C₃» se refiere a un alcoxi C₁-C₃ donde uno o más átomos de hidrógeno se designan como deuterio. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, trideuterioetoxi, 1,1-dideuterioetoxi, 2,2,2-trideuterioetoxi y 1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi.

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

Formas isoméricas y tautoméricas:

30 Cuando un compuesto según la fórmula (I) contiene uno o más centros quirales, la referencia a tales compuestos cubrirá, a menos que se especifique lo contrario, el compuesto enantiomérico o diastereoméricamente puro, así como mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier cociente. Por ejemplo, el compuesto de Ejemplo 15 se prepara como un racemato y cubre tanto (*R*)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y (*S*)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina así como mezclas de estos dos enantiómeros en cualquier cociente, incluida la mezcla racémica. El enantiómero R del compuesto del ejemplo 15 se ha designado como «15a» mientras que el enantiómero S se ha designado como «15b».

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

45 Algunos compuestos según la fórmula (I) se han ejemplificado en una forma enantiomérica, como por ejemplo el compuesto del Ejemplo 125: 5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2, que se ha preparado a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2. En tal caso, se deduce que el enantiómero correspondiente («enantiómero 1») se puede preparar por un procedimiento similar a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-pirazolo [4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1. Por lo tanto, el enantiómero correspondiente («enantiómero 1») también es un compuesto según la fórmula (I) que se puede utilizar individualmente en la presente invención. El enantiómero R del compuesto del ejemplo 125 se ha designado como «125a» mientras que el enantiómero S se ha designado como «125b». El mismo principio se aplica a otros compuestos ejemplificados para los que solo se ha preparado un enantiómero.

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

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

Compuestos deuterados:

5 Los compuestos según la fórmula (I) también comprenden compuestos deuterados. El término «compuesto deuterado» indica un compuesto que comprende uno o más átomos que se designan como deuterio.

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

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

Sales farmacéuticamente aceptables:

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

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

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

Cantidad terapéuticamente eficaz:

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

Los procedimientos de la presente invención proporcionan la administración de combinaciones de compuestos. En tales casos, una «cantidad eficaz» indica una cantidad de cada compuesto individual que, cuando dichos compuestos se administran en combinación, es suficiente para causar el efecto farmacológico previsto. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto cuando se administra en combinación con otro compuesto puede en algunos casos ser menor que una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto cuando se administra por sí solo.

Tratamiento y tratar:

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

5 *Vías de administración:*

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

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

Formulaciones farmacéuticas y excipientes:

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

20 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como uno de los compuestos descritos en la Sección Experimental de esta solicitud; y 2) un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico; y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende 1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y 2) un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con excipientes farmacéuticamente aceptables según las técnicas convencionales tales como las descritas en Remington, «The Science and Practice of Pharmacy», 22.^a edición (2012), editado por Allen, Loyd V., Jr.

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

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

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

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

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

55 Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas estériles de inyección o infusión, concentrados de inyección o infusión, así como

polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones estériles de inyección o infusión antes de su uso. Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación parenteral incluyen, entre otros, agua, aceite de coco, aceite de palma y soluciones de ciclodextrinas. Las formulaciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario y volverse isotónicas con suficiente solución salina o glucosa.

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

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

Dosis:

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

15 Una dosis oral típica para adultos estará en el intervalo de 0,1-1000 mg/día de un compuesto según la fórmula (I), como 1-500 mg/día, como 1-100 mg/día o 1-50 mg/día. Convenientemente, un compuesto según la fórmula (I) se administra en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg.

- 20 El segundo compuesto utilizado en la presente invención, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, puede dosificarse como se describió anteriormente para el compuesto según la fórmula (I). De manera alternativa, dicho segundo compuesto puede administrarse según una etiqueta aprobada por una autoridad reguladora para el uso clínico de dicho segundo compuesto.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS

- 25 Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos según la fórmula (I) son inhibidores de la enzima PDE1 y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o cognitivos. Puede ser beneficioso combinar tales inhibidores de PDE1 con otro paradigma de tratamiento útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico. Por lo tanto, la invención se refiere a un tratamiento de combinación donde un compuesto según la fórmula (I) se combina con un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico. Dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo puede, por ejemplo, seleccionarse del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, esquizofrenia, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) y síndrome de piernas inquietas. En una realización particular, dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo es un deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS).

COMBINACIONES

- 35 Los términos «combinado», «en combinación con» y «una combinación de» y similares, tal como se usan en esta solicitud, pretenden indicar la administración del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, con un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica.

- 40 Los dos compuestos se pueden administrar simultáneamente o con un intervalo de tiempo entre las administraciones de los dos compuestos. Los dos compuestos se pueden administrar ya sea como parte de la misma formulación o composición farmacéutica, o en formulaciones o composiciones farmacéuticas separadas. Los dos compuestos se pueden administrar el mismo día o en días diferentes. Se pueden administrar por la misma vía, tal como por administración oral, o por depósito, o por inyección intramuscular o intraperitoneal, o por inyección intravenosa; o por vías diferentes donde un compuesto se administra por ejemplo por vía oral o se coloca por depósito y el otro compuesto se inyecta, o donde un compuesto se coloca por ejemplo por depósito y el otro se administra por vía oral o se inyecta.
- 45 Los dos compuestos se pueden administrar por los mismos regímenes o intervalo de dosificación, tal como una o dos veces al día, semanalmente o mensualmente; o por diferentes regímenes o intervalos de dosificación, por ejemplo, donde uno se administra una vez al día y el otro se administra dos veces al día, semanalmente o mensualmente.

- 50 En algunos casos, un paciente por tratar ya puede estar en tratamiento con un segundo compuesto que es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico cuando se inicia el tratamiento con un compuesto según la fórmula (I). En otros casos, el paciente puede estar ya en tratamiento con un compuesto según la fórmula (I) cuando se inicia el tratamiento con un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica. En otros casos, el tratamiento con un compuesto según la fórmula (I) y el tratamiento con un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica se inician al mismo tiempo.

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

Los agentes antipsicóticos se usan, por ejemplo, para tratar los síntomas de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Los antipsicóticos actuales reducen principalmente los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras que sus efectos sobre los síntomas negativos y cognitivos son marginales. Los antipsicóticos actuales son generalmente antagonistas o agonistas parciales en el receptor D2 de dopamina a dosis terapéuticamente relevantes y se cree que esto es central para su efecto antipsicótico (Seeman P; Can. J. Psychiatry; 2002; 47(1):27-38).

Además de ser receptores de dopamina D2, la mayoría de los antipsicóticos también tienen afinidad relevante por otros receptores como otros receptores de dopamina, receptores serotoninérgicos y receptores adrenérgicos. Diferentes antipsicóticos varían entre sí en su afinidad por estos receptores, y estas diferencias en la actividad del receptor se plantean como hipótesis para dar cuenta de las diferencias en eficacia, seguridad y tolerabilidad entre los diferentes antipsicóticos. A continuación, se proporcionan ejemplos de agentes antipsicóticos y sus mecanismos de acción.

Se propone que el efecto antipsicótico de risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona sea principalmente a través del antagonismo del receptor de dopamina D2 y serotonina (5-HT2A). Sin embargo, cada fármaco tiene efectos variables sobre estos y otros receptores. Se cree que el antagonismo de los receptores 5-HT2A reduce el efecto secundario motor asociado con el antagonismo del receptor D2 de dopamina en el cuerpo estriado, mientras que deja el efecto del bloqueo de los receptores D2 en el área límbica sin afectar. La mayoría de los llamados antipsicóticos atípicos son antagonistas potentes del 5-HT2A y esto puede en parte explicar menos efectos secundarios extrapiramidales y mejores efectos sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia en comparación con los antipsicóticos convencionales.

La clozapina se destaca por tener efecto en algunos pacientes que no responden a otros antipsicóticos. También exhibe efectos antipsicóticos en una menor ocupación del receptor D2 de dopamina en comparación con la mayoría de los otros fármacos antipsicóticos. Esto puede estar relacionado con su afinidad significativa por el receptor D1 de la dopamina además de los receptores D2 de la dopamina, pero también interactúa con una serie de otros receptores que pueden contribuir al efecto clínico.

Aripiprazol y brexpiprazol tienen propiedades farmacológicas únicas en relación con los otros antipsicóticos atípicos y entre sí. Además de otras propiedades farmacológicas que se cree que son relevantes para el efecto clínico de estos compuestos, son agonistas parciales en los receptores D2 de dopamina, sin embargo, con actividades intrínsecas distintas. Por lo tanto, son antagonistas funcionales en presencia de altos niveles de dopamina endógena y, a la inversa, actúan como agonistas cuando la dopamina mínima está presente.

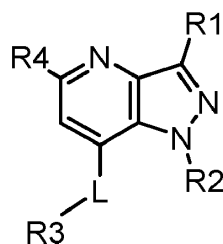
En el presente contexto, «un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico» es preferentemente un agente antipsicótico. El mecanismo farmacológico para la acción de dicho compuesto puede seleccionarse, por ejemplo, de uno o más de los siguientes mecanismos: antagonista/agonista inverso/modulador negativo/agonista parcial/inhibidor de uno o más de los receptores de dopamina D1, receptor de dopamina D2, receptor de dopamina D3, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT2A, receptor de serotonina 5-HT6 y transportador de glicina GlyT1; o agonista/modulador positivo/agonista parcial de uno o más de los canales KCNQ diana, receptor de NMDA, receptor de AMPA y receptor de alfa-7 nicotínico. En una realización, dicho «segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico» es un compuesto que es un antagonista o agonista parcial del receptor D2 de dopamina. En una realización, dicho «segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico» es un compuesto que es un antagonista o agonista parcial del receptor de dopamina D2 y opcionalmente también presenta una actividad seleccionada de uno o más de los siguientes mecanismos: antagonista/agonista inverso/modulador negativo/agonista parcial/inhibidor de uno o más de los receptores de dopamina D1 diana, receptor de dopamina D2, receptor de dopamina D3, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT2A, receptor de serotonina 5-HT6 y transportador de glicina GlyT1; o agonista/modulador positivo/agonista parcial de uno o más de los canales de KCNQ diana, receptor de NMDA, receptor de AMPA y receptor de alfa-7 nicotínico.

Los ejemplos de «un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico» incluyen, pero no se limitan a, clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirida, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina.

Realizaciones de la invención

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

E1. 1) Un primer compuesto según la fórmula (I)



(I)

donde

L se selecciona del grupo que consiste en NH, CH₂, S y O;

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, fluoroalquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₅ monocíclico saturado;

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirranilo; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente una o más veces con uno o más del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o R3 es estilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.

R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, deuteroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃, deuteroalcoxi C₁-C₃ y -N-R5R6 donde R5 y R6 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₃ y deuteroalquilo C₁-C₈; o

R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, deuteroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃, deuteroalcoxi C₁-C₃ y -N-R5R6 donde R5 y R6 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₃ y deuteroalquilo C₁-C₃; o

R4 es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

2) un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, para el uso combinado en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

E2. Los compuestos según la realización 1, donde

L se selecciona del grupo que consiste en NH, CH₂, S y O;

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, fluoroalquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₅ monocíclico saturado;

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

5 R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

10 R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃;

15 R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, deutoalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃, deutoalcoxi C₁-C₃ y -N-R₅R₆ donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₃ y deutoalquilo C₁-C₃; o

20 R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, deutoalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃, deutoalcoxi C₁-C₃ y -N-R₅R₆ donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₃ y deutoalquilo C₁-C₃; o

R4 es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄;

E3. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde L es NH.

25 E4. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde L es CH₂.

E5. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde L es S.

E6. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde L es O.

E7. Los compuestos según la realización 1, donde

30 L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.

35 E8. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1-7, donde R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano, todos los cuales están no sustituidos.

E9. Los compuestos según la realización 8, donde R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 E19. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 16-17, donde dicho heteroarilo de 5 miembros no está sustituido.

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

15 E21. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1-20, donde R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.

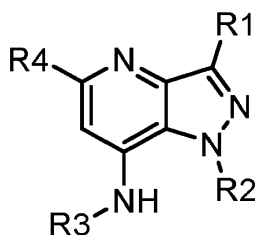
E22. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1-20, donde R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₃ y fluoroalquilo C₁-C₃.

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

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

25 E25. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1-20, donde R4 es un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros saturado todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con un sustituyente seleccionado de oxo, alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄.

E26. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1-3 y 8-25, donde dicho primer compuesto es un compuesto según la fórmula (Ib)



(Ib)

30 donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado y cicloalquilo C₃-C₅ monocíclico saturado;

35 R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropirranilo; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo o piridinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi; o

40 R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₃ y fluoroalquilo C₁-C₃; o

R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo o piridinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi; o

R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₃ y fluoroalquilo C₁-C₃;

R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

5 R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₃ y fluoroalquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E27. Los compuestos según la realización 1, donde dicho primer compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 1: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 2: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 3: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 4: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 7: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 8: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 9: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 11: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 12: 1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 13: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-propil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 14: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)-1-*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 16: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 17: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 18: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il) metil]-1-*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 19: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-3-il) metil]-1-*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(tiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 21: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 30 22: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(4-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 23: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*m*-tolilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 24: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*p*-tolilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 26: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-etil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 27: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 28: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 31: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 33: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 34: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metil-3-tienil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 5 35: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(4-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 36: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 37: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-metiloxazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 38: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metiloxazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 10 40: 5-(2-etoxi-3-piridil)-N-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina
- 41: *N*-benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 42: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 43: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 44: N-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina
- 15 45: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 46: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((2-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 48: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-etil-3-metil-N-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 20 49: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 51: N-((1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 52: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 25 53: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 54: N-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina
- 55: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 30 58: 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina
- 59: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 60: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 61: 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 35 62: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 63: 1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 64: 1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;
- 65: 1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3tienil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;

- 66: 5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 5 68: 3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 69: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 70: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 71: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 72: 5-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]oximetil]-2-metil-oxazol;
- 10 73: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 74: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 75: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 76: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 78: 4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 79: 5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 81: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 83: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 84: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 87: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 91: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 93: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 95: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 96: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 97: 5-(2-isopropoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 98: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 35 99: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 102: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 103: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 104: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 105: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 106: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 108: 3-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 109: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 110: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 112: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 114: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 115: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 15 116: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 117: *N*-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 119: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1
- 120: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2
- 20 121: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 122: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 25 123: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 124: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 125: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 30 126: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 127: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 35 128: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 129: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 130: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2
- 40 131: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

- 132: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 133: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 5 134: 3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 135: 3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2
- 136: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 10 137: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2
- 138: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 139: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 15 140: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1;
- 141: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 142: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 143: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 144: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2;
- 145: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 146: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 147: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 148: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 149: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 150: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona;
- 151: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 30 152: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]azetidín-2-ona;
- 153: 1-terc-butil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona;
- 154: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona;
- 155: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona
- 156: 4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 35 157: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoxi-piridin-3-amina;
- 158: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina;
- 159: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoxi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 160: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 161: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40 162: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 163: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 164: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 165: *N*-[(1-difluorometil)pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 166: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluorometil)isoxazol-3-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 167: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(3-fluorometil)isoxazol-5-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 168: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 169: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltiazol-4-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 170: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 171: 3-[1-isopropil-7-[(2-metoxi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 172: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 173: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 174: 5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 175: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 176: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 177: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]1-*H*-piridin-2-ona;
- 15 178: *N*-[(2-(difluorometil)-3-piridil)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 179: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 180: 5-(2-(etoxi-1,1-*d*₂)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 181: 5-(2-(etoxi-*d*₅)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-*d*₃)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 183: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 184: 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 185: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 186: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 187: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-*H*-pirazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona
- 188: 5-(2-(difluorometoxi)-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 189: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 190: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 191: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 192: 5-[2-dimetilamino]-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 193: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 194: 1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 195: 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-il)-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 196: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 197: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 198: 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

199: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

200: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

201: 5-(2-(dimetilamino)-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

5 202: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

203: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E28. Los compuestos según la realización 1, donde dicho primer compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 12: 1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

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

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

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

25 15b: (*S*)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

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

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

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

30 20: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(tiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

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

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

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

35 25: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

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

- 28: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 31: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 33: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 34: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-3-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 36: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 37: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 38: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metiloxazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 41: *N*-benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina,;
- 15 42: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 43: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 44: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 45: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1-*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1-*H*)-ona;
- 20 46: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((2-metil-1-*H*-imidazol-4-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 48: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-etil-3-metil-*N*-((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 49: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1-*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1-*H*)-ona;
- 25 50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 51: *N*-((1,2-dimetil-1-*H*-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina,;
- 52: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 53: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 54: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 30 55: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 58: 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1-*H*-imidazol-4-il)metil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 35 59: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 60: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 61: 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 62: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

- 97: 5-(2-isopropoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 98: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 99: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 5 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 102: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 103: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 104: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 105: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 106: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 108: 3-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 109: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 110: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 112: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 114: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 115: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 20 116: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 117: *N*-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 119: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 120: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 121: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 122: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 123: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 124: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 125a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 125b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 126a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40 126b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 127a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 127b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 128a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 128b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 129a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 129b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 130a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 130b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 131a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 131b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 132a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 132b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 133a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 133b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 134a: (*R*)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 134b: (*S*)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135a: (*R*)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135b: (*S*)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 136: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 137: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 138: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 139: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 140: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 141: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 142: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 143: 1-Isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 144a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 144b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 145: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40 146: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 147: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

- 148: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 149: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 150: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona;
- 151: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 5 152: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]azetidin-2-ona;
- 153: 1-terc-butil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona;
- 154: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona;
- 155: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona
- 156: 4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 10 157: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoksi-piridin-3-amina;
- 158: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina;
- 159: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoksi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 160: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 161: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 162: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 163: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 164: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 165: *N*-[(1-difluorometil)pirazol-4-il]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 166: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluorometil)isoxazol-3-il]metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 167: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(3-fluorometil)isoxazol-5-il]metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 168: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 169: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltiazol-4-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 170: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 171: 3-[1-isopropil-7-[(2-metoksi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona;
- 25 172: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 173: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 174: 5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 175: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 176: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 177: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]1*H*-piridin-2-ona;
- 178: *N*-[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 179: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 180: 5-(2-(etoxi-1,1-*d*₂)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 181: 5-(2-(etoxi-*d*₅)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-*d*₃)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 183: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 184: 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-

amina;

185: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)metil)-5-(1 *H*-1,2,4-triazol-1-il)-1 *H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

186: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1 *H*-piridin-2-ona;

187: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1 *H*-pirazol-3-ilmetilamino)pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1 *H*-piridin-2-ona

5 188: 5-(2-(difluorometoxi)-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

189: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

190: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

192: 5-[2-dimetilamino]-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

10 193: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1 *H*-piridin-2-ona;

194: 1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

195: 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1 *H*-1,2,4-triazol-5-il)-*N*-((1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)metil)-1 *H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

196: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1 *H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

15 197: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

198: 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1 *H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

199: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)metil)-1 *H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

200: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1 *H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

20 201: 5-(2-(dimetilamino)-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

202: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-1 *H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

203: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E29. Los compuestos según la realización 1, donde dicho primer compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

25 6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

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

29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

30 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1 *H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1 *H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1 *H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

35 67a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

67b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 10 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 119: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 120: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135a: (*R*)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 135b: (*S*)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 136: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 137: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 137: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 140: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 141: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 180: 5-(2-(etoxi-1,1-*d*₂)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 181: 5-(2-(etoxi-*d*₅)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-*d*₃)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 191: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E30. Los compuestos según cualquiera de las realizaciones 1-29, donde dicho primer compuesto tiene un valor Cl₅₀ de PDE1A, PDE1B o PDE1C, determinado como se describe en la sección «ensayo de inhibición de PDE1», de 10 micromolares o menos, como 5 micromolares o menos, como 4 micromolares o menos, como 3 micromolares o menos, como 2 micromolares o menos, como 1 micromolar o menos, como 500 nM o menos, como 400 nM o menos, como 300 nM o menos, como 200 nM o menos, como 100 nM o menos.

E31. Un primer compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones 1-29 junto con un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico para su uso en terapia.

E32. Un primer compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones 1-29 junto con un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico para su uso como un medicamento.

5 E33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de

1) un primer compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones 1-29 y

2) un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 E34. Un primer compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones 1-29 y un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico para su uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo, esquizofrenia y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral tal como síndrome de piernas inquietas.

E38. El uso de

15 1) un primer compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones 1-29, y

2) un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.

20 E39. El uso según la realización 38, donde dicho segundo compuesto útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico se selecciona de una lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirida, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina.

25 E40. El uso según cualquiera de las realizaciones 38-39, donde dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo se selecciona de una lista que consiste en trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) y síndrome de piernas inquietas.

E41. Un kit que comprende

1) un primer compuesto como se describe en cualquiera de las realizaciones 1-29, y

2) un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.

30 E42. Cualquiera de las realizaciones 1-41, donde dicho segundo compuesto útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico se selecciona de una lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirida, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina.

35 E43. Cualquiera de las realizaciones 1-41, donde dicho segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, tiene una actividad farmacológica seleccionada de uno o más de los siguientes mecanismos: antagonista/agonista inverso/modulador negativo/agonista parcial/inhibidor de uno o más de los receptores de dopamina D1 diana, receptores de dopamina D2, receptores de dopamina D3, fosfodiesterasa PDE10, receptor de serotonina 5-HT_{2A}, receptor de serotonina 5-HT₆ y transportador de glicina GlyT1; o agonista/modulador positivo/agonista parcial de uno o más de los canales KCNQ diana, receptor de NMDA, receptor de AMPA y receptor de alfa-7 nicotínico.

40 El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (incluso «por ejemplo», «p. ej.», y «como tal») en la presente memoria descriptiva pretende simplemente iluminar mejor la invención, y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

COMPUESTOS SEGÚN LA FÓRMULA (I)

Tabla 1: Compuestos según la fórmula (I)

Ejemplo	Compuesto	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
1	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	18	1,6	40
2	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metiltiazol-2il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	0,46	0,071	4,9
3	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-propilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	0,8	0,11	3
4	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	8,6	0,86	19
5	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	11	1,8	28
6	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	4,8	0,22	5,6
7	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(1- <i>H</i> -pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	21	1,1	37
8	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	2,9	0,34	8,9
9	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	2,6	0,49	17
10	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(3-propilpirazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	4,1	0,47	14
11	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	9,6	0,72	30
12	1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	200	60	690
13	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-propil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	90	15	340
14	5-(2-etoxipiridin-3-il)- <i>N</i> -((1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	450	38	300
15	5-(2-etoxipiridin-3-yl)-1-metil- <i>N</i> -(1-(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)etil)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina (racémica)	820	200	36 % de inhibición a 10µM
16	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil- <i>N</i> -((1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	670	92	1800
17	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	700	54	970
18	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -((1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-5-il)metil)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	450	73	640

ES 2 899 868 T3

19	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metil]-1 <i>H</i> pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	66	4,6	150
20	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -(tiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	520	37	600
21	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	8,9	0,44	29
22	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -(4-piridilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	250	50	430
23	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -(<i>m</i> -tolilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	240	38	750
24	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	380	160	1200
25	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	56	4,6	150
26	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-etil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	140	22	440
27	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3il)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	94	6,6	170
28	5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	550	85	1900
29	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(4-metiltiazol-2il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	27	1,1	44
30	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	15	1,3	31
31	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1,2	0,11	2,1
32	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	4,6	0,14	6,2
33	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1,6	0,41	7,9
34	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	8,1	1,8	21
35	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(4-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	7,3	1,7	32
36	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(5-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	24	5,2	41
37	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	5,9	0,43	18

ES 2 899 868 T3

38	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-propilpirazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;	1,1	0,24	13
39	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	8,1	0,43	13
40	5-(2-etoxi-3-piridil)-N-(1 <i>H</i> -imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	14	1	32
41	N-benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina,·	500	45	500
42	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(3-propilpirazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	82	5,8	180
43	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	30	2,4	80
44	N-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	19	1,4	70
45	3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)amino)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	8	0,62	16
46	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	5	0,42	9,7
47	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1,6	0,069	1,8
48	5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-etil-3-metil-N-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	38	6,3	170
49	3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)amino)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	170	20	420
50	2,2,2- trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	9	0,5	16
51	2,2,2 trifluoroacetato de N-((1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	53	9,1	88
52	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1,9	0,17	4,4
53	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	9,3	0,89	17
54	N-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	0,39	0,18	4,6
55	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(5-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	3,4	0,51	5,5

56	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	16	1	45
57	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -(1- <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	98	4,8	170
58	2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((1-metil-1- <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1,1	0,17	2,1
59	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	55	12	120
60	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	6,5	0,59	12
61	5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	550	120	680
62	1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	16	2,4	21
63	1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	64	9,4	20
64	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	52	12	47
65	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	7,9	1,2	16
66	5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	210	59	220
67	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	9,6	0,64	27
68	3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	0,79	0,14	1,3
69	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> [(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 1	14	1,2	40
70	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> [(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	140	14	360
71	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	170	18	180
72	5-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-il]oximetil]-2-metiloxazol	14	2,4	39
73	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	81	9,2	140

ES 2 899 868 T3

74	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	2,1	0,34	8,1
75	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	9,9	0,81	33
76	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	23	2,9	32
77	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	21	0,22	64
78	4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona	27	3,2	44
79	5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	230	31	260
81	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1	0,26	4,7
82	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	16	1	35
83	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	17	1,2	38
84	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	19	1,8	23
85	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	8,4	0,22	27
86	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	20	0,36	68
87	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	6,3	0,95	13
88	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	110	5,1	170
89	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	61	1,5	93
90	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	270	12	640
91	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	27	2,3	70
92	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	47	2,7	110
93	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	4,3	0,96	17

ES 2 899 868 T3

94	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoksi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1,4	0,065	4,9
95	1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	42	6,4	28
96	1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	18	3,8	5,3
97	5-(2-isopropoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1,4	0,6	9,1
98	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	7,2	0,58	21
99	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(2 <i>H</i> -tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	0,73	0,31	3,8
100	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -(2-piridilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	6,3	0,39	21
101	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	20	0,9	43
102	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(6-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	8	0,73	34
103	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	5,4	2,9	17
104	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	2,2	0,16	6,3
105	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	54	12	150
106	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(5-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	2,1	0,45	3,9
107	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	110	5,6	170
108	3-[[[5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona	2,8	0,36	12
109	5-(2-etoksi-3-piridil)- <i>N</i> -[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	4,9	0,66	11
110	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	11	1,1	8,5
111	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	28	1,4	68
112	5-(2-etoksi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(5-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	61	12	100

ES 2 899 868 T3

113	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;	110	5,7	130
114	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina	24	3	46
115	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina	15	2	31
116	5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-b]piridin-7-amina	21	2,4	46
117	N-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;	18	2,3	26
118	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina	13	0,42	88
119	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 1	12	0,56	29
120	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2	4,6	0,27	7,6
121	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 1	4	0,47	10
122	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2	2,2	0,15	3,5
123	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 1	54	7	130
124	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2	9,7	1,1	21
125	5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2	1	0,32	4,3
126	5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2	5,4	0,51	8,4
127	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2	1,8	0,31	5,1
128	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2	1,2	0,26	4,1
129	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2	11	1,2	25

130	5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(1 <i>H</i> -imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	11	0,86	25
131	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	0,35	0,042	0,46
132	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	0,14	0,045	0,52
133	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	11	1,3	23
134	3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2;	0,96	0,12	1,5
135	3-metil-1-[1-metil propil]-5-(2-propoxi-3-piridil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	1,9	0,095	3,6
136	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 1	62	3,2	100
137	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	180	12	340
138	5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 1	93	6,8	180
139	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2;	330	35	530
140	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 1	32	1,7	52
141	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	44	2,2	76
142	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	0,26	0,1	0,8
143	1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	3,8	0,26	9,2
144	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina, enantiómero 2	14	1,1	23
145	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	0,41	0,095	1,2
146	1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	3,9	0,51	14
147	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	12	2,1	28

ES 2 899 868 T3

148	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	110	58	86
149	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	29	2,4	69
150	3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona	44	33	13
151	3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona	10	4,7	12
152	1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]azetidin-2-ona	48	32	61
153	1-terc-butil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona	130	76	270
154	1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona	26	3,6	49
155	3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona;	8,2	4,9	3,9
156	4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona	31	31	5,1
157	<i>N</i> -[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-il]metil]-5-metoxi-piridin-3-amina	34	14	77
158	<i>N</i> -[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina	23	4,9	50
159	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoxi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina;	270	70	1600
160	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina	23	3,9	56
161	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	60	6,6	120
162	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	100	13	180
163	5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	120	14	120
164	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina	6,8	1,6	25
165	<i>N</i> -[(1-difluorometil)pirazol-4-il]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	73	5,9	110

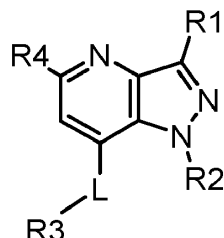
166	5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(5-fluorometil)isoxazol-3-il]metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	2,1	0,16	7,2
167	5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(3-fluorometil)isoxazol-5-il]metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	11	1	33
168	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	14	2,6	36
169	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltriazol-4-il)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	610	85	170
170	1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	42	5,3	46
171	3-[1-isopropil-7-[(2-metoxi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-1 <i>H</i> -piridin-2-ona;	290	47	420
172	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(3-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	40	5,5	46
173	1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil- <i>N</i> -[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	49	6,3	26
174	5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	18	1,5	52
175	1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	83	17	130
176	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	81	12	93
177	3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	130	20	180
178	<i>N</i> -[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	31	3,2	63
179	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	2,8	0,51	7
180	5-(2-(etoxi-1,1- <i>d</i> ₂)piridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	27	0,77	78
181	5-(2-(etoxi- <i>d</i> ₅)piridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	31	1,6	84
182	5-(2-(etoxi-2,2,2- <i>d</i> ₃)piridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	24	1,1	61
183	1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	290	38	350
184	3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	13	2,4	45

185	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -((1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-5-(1- <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	100	24	92
186	3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-1- <i>H</i> -piridin-2-ona	64	15	130
187	3-[1-isopropil-3-metil-7-(1- <i>H</i> -pirazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-1- <i>H</i> -piridin-2-ona	140	18	250
188	5-[2-(difluorometoxi)-3-piridil]-1-isopropil- <i>N</i> -[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	61	7,8	60
189	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	3,9	0,49	19
190	5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	74	7,9	94
191	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	160	10	400
192	5-[2-dimetilamino]-3-piridil]-1-isopropil- <i>N</i> -[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	630	71	490
193	3-[1-isopropil-3-metil-7-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-1- <i>H</i> -piridin-2-ona;	320	54	880
194	1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	95	23	21
195	1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1- <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	420	110	160
196	1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)- <i>N</i> -(1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	18	1,7	27
197	5-(2-etoxi-3-piridil)- <i>N</i> -[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	190	13	190
198	5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil- <i>N</i> -(4-metoxibenzil)-3-metil-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	1100	240	1000
199	5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	7,4	0,75	26
200	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-5-(4-metiloxazol-5-il)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	98	18	110
201	5-[2-(dimetilamino)-3-piridil]-1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	2100	230	2100
202	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1- <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-5-(4-metiloxazol-2-il)-1- <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina;	92	14	170
203	1-isopropil-3-metil- <i>N</i> -[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-amina	410	180	420

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

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Preparación de compuestos según la fórmula (I) - procedimientos generales



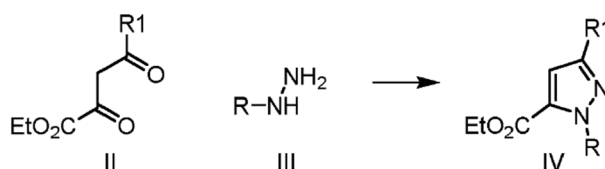
(I)

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

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

Procedimiento 1:

Esquema 1

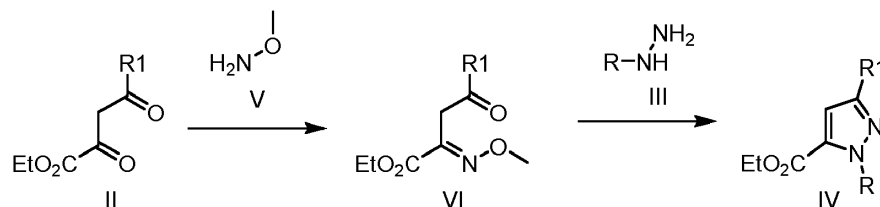


donde R1 es como se describe para la fórmula I y R es hidrógeno o R es R2 como se describe para la fórmula I.

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

Procedimiento 2:

Esquema 2

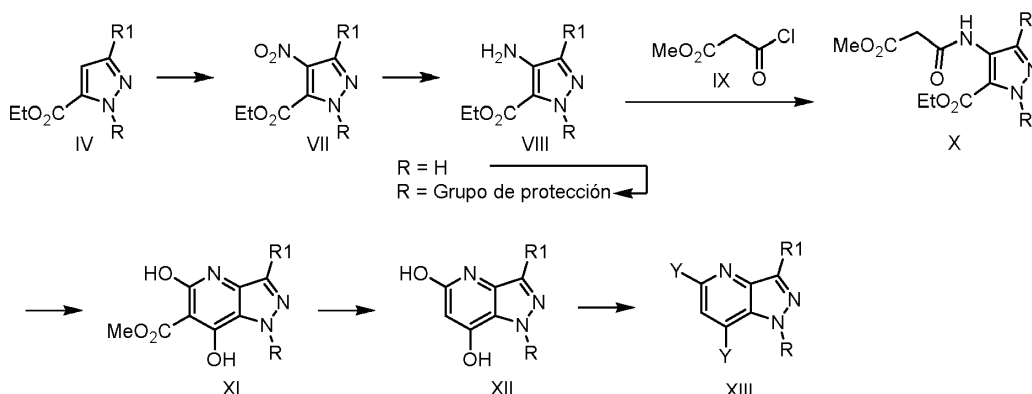


donde R1 es como se describe para la fórmula I y R es R2 como se describe para la fórmula I o un grupo de protección como para-metoxibenzilo.

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

Procedimiento 3:

Esquema 3

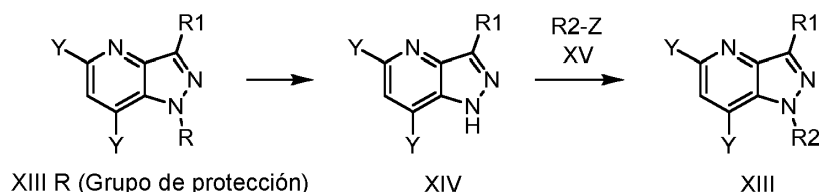


donde R_1 es como se describe para la fórmula I, R es R_2 como se describe para la fórmula I o R es un grupo de protección como *para*-metoxibencilo e Y es un halógeno como cloro o bromo.

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

Procedimiento 4:

Esquema 4

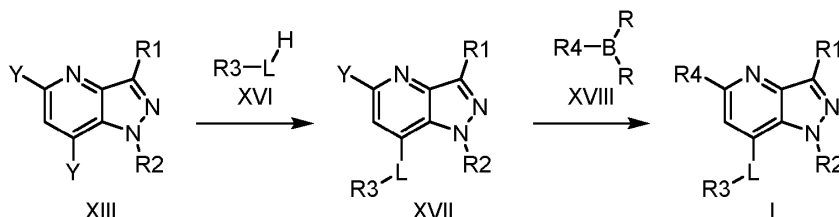


donde R_1 y R_2 son como se describen para la fórmula I, R es un grupo de protección como *para*-metoxibencilo, Y es un halógeno como cloro o bromo y Z es un grupo saliente como cloro, bromo, yodo o un grupo metanosulfonato o Z es un grupo hidroxilo.

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

Procedimiento 5:

Esquema 5



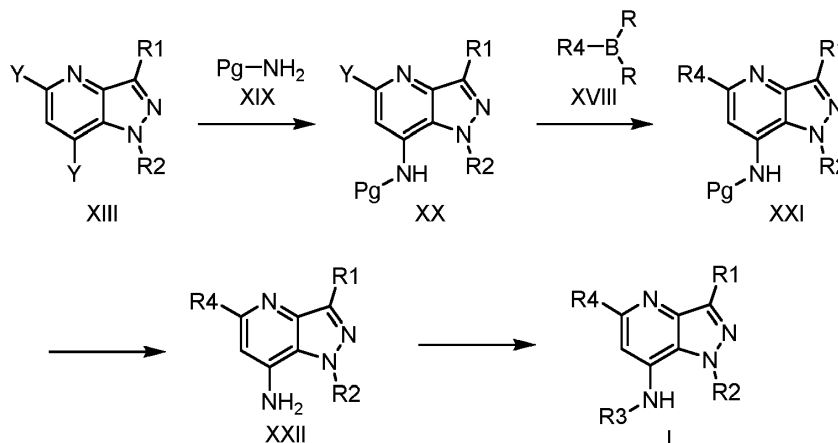
donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se describen para la fórmula I, L es NH , O o S y R son grupos hidroxilo o R junto con el átomo de boro forman un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XVII (esquema 5) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XIII con compuestos de fórmula general XVI en presencia de una base tal como, pero de modo no taxativo,

fluoruro de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general XVII y XVIII en presencia de un catalizador de paladio como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y una base como carbonato de potasio u otras condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

5 Procedimiento 6:

Esquema 6

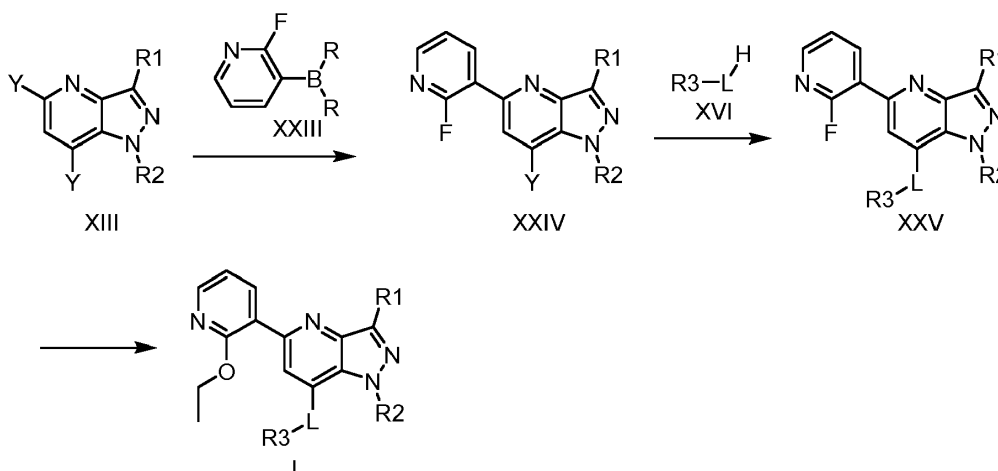


donde R1, R2, R3 y R4 son como se describen para la fórmula I, R son grupos hidroxilo o R junto con el átomo de boro forman un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y Pg es un grupo de protección como para-metoxibencilo. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XX (esquema 6) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XIII con compuestos de fórmula general XIX en presencia de una base tal como, pero de modo no taxativo, fluoruro de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina. Los compuestos de fórmula general XXI pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general XX y XVIII en presencia de un catalizador de paladio como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y una base como carbonato de potasio u otras condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de fórmula general XXII pueden prepararse mediante la desprotección de los compuestos de fórmula general XXI. Si el grupo de protección es para-metoxibencilo, la desprotección puede realizarse mediante el tratamiento con un ácido tal como el ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por aminación reductora de compuestos de fórmula general XXII con el aldehído o cetona apropiados.

Procedimiento 7:

Esquema 7:



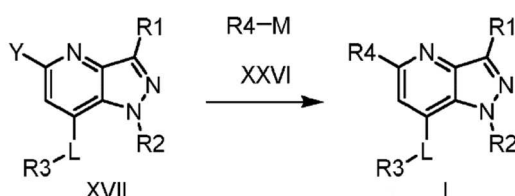
donde R1, R2 y R3 son como se describen para la fórmula I, L es NH, O o S, R son grupos hidroxilo o R junto con el átomo de boro forman un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XXIV (esquema 7) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general XIII y XXIII en presencia de un catalizador de paladio como dicloruro de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y una base como carbonato de potasio u otras condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de fórmula general XXV pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XXIV con compuestos de fórmula general XVI en presencia de una base como, de modo no taxativo, fluoruro de cesio o *N,N*-diisopropiletilamina. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XXV con etóxido de sodio.

Procedimiento 8:

Esquema 8

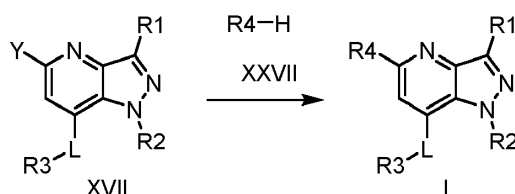


donde R1, R2, R3, R4 y L son como se describen para la fórmula I y M es ZnCl o SnR₃, donde R son grupos alquilo como butilo o metilo. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

Los compuestos de fórmula general I (esquema 8) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas generales XVII y XXVI en presencia de un catalizador de paladio como Pd(PPh₃)₄ u otras condiciones de reacción de acoplamiento de Stille o Negishi conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

Procedimiento 9:

Esquema 9:

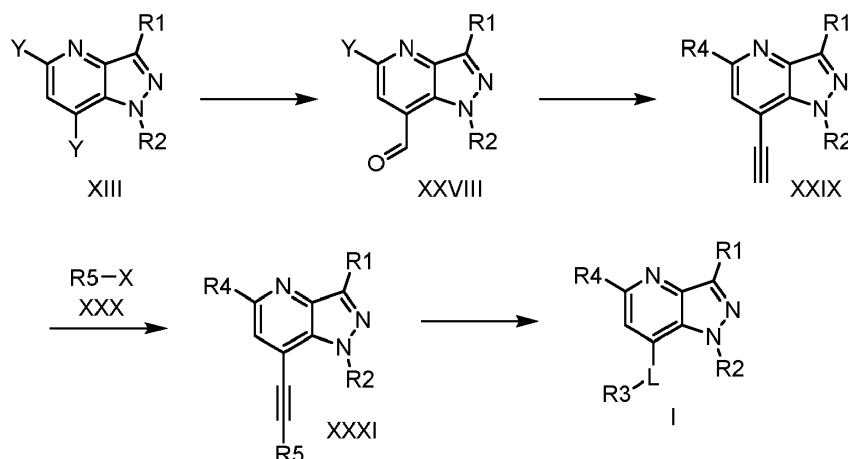


donde R1, R2, R3 y L son como se describen para la fórmula I y M es ZnCl o Sn(R)₃, donde R son grupos alquilo como butilo o metilo. Y es un halógeno como el cloro o el bromo. R4 es como se describe para la fórmula I con el punto de unión de R4 es un nitrógeno.

Los compuestos de fórmula general I (esquema 9) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general XVII y XXVII en presencia de un catalizador de cobre como CuI junto con un ligando o catalizador de paladio como Pd₂(dba)₃ junto con Xantphos y una base como Cs₂CO₃ utilizando condiciones de reacción conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

Procedimiento 10:

Esquema 10:



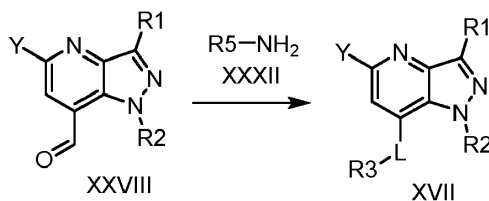
donde R1, R2 y R4 son como se describen para la fórmula I, L es CH₂ y

R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o R3 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃. R5 es fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o R5 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃. Y es un halógeno como el cloro o el bromo. X es un halógeno como el yodo o el bromo.

Los compuestos de fórmula general XXVIII (esquema 10) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XIII con un reactivo como *i*-PrMgCl-LiCl seguido de tratamiento con *N,N*-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula general XXIX pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XXVIII con un reactivo como 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona y una base como Cs₂CO₃. Los compuestos de fórmula general XXXI pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general XXIX y XXX en presencia de un catalizador de paladio como dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), una base como trietilamina y un catalizador de cobre como CuI utilizando condiciones de reacción conocidas por los químicos expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XXXI con paladio sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno.

Procedimiento 11:

Esquema 11:



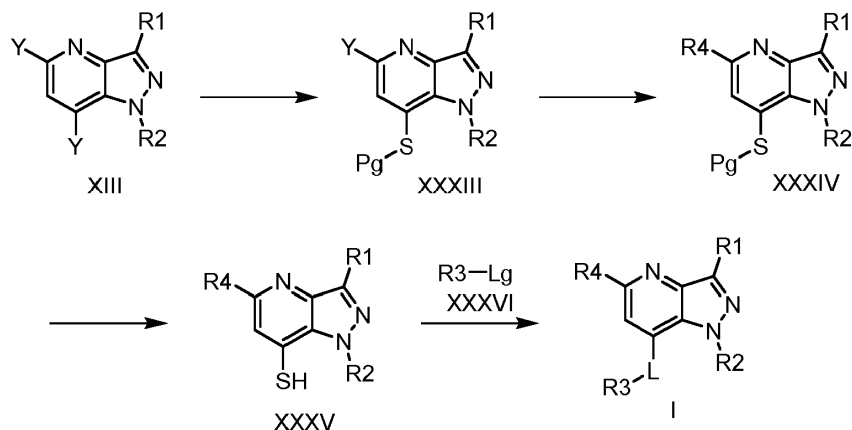
donde R1, R2 y R4 son como se describen para la fórmula I,

L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃. R5 es fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o R5 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃. Y es un halógeno como el cloro o el bromo.

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

Procedimiento 12:

Esquema 12:

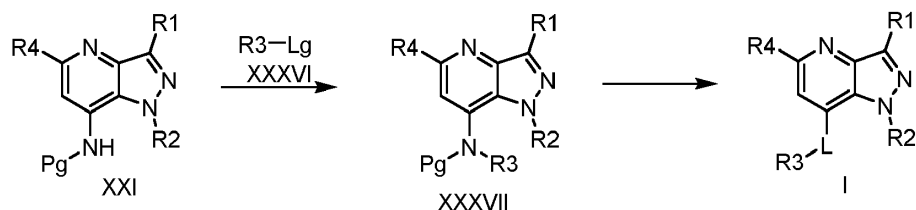


donde R1, R2, R3 y R4 son como se describen para la fórmula I, L es azufre. Y es un halógeno como el cloro o el bromo. Pg es un grupo de protección como 6-metilheptilpropano-3-ato. Lg es un grupo saliente como cloro, bromo, yodo, 4-metilbencenosulfonato o metanosulfonato.

- 5 Los compuestos de fórmula general XXXIII (esquema 12) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general XIII con un reactivo como 3-mercaptopropanoato de 6-metilheptilo en presencia de una base como diisopropilo etilamina. Los compuestos de fórmula general XVII pueden prepararse por los mismos procedimientos como se describe en los procedimientos 5, 8 y 9. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse mediante desprotección de compuestos de fórmula general XXXIV mediante el uso de una base tal como *tert*-butóxido de potasio seguido de alquilación con compuesto de fórmula general XXXVI.

Procedimiento 13:

Esquema 13:



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

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

Procedimientos LC-MS

Procedimiento A: se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 μ m; 2,0x50mm; temperatura de columna: 50 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

- 25 **Procedimiento B:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; temperatura de columna: 40 °C; sistema disolvente: A = agua/amoníaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

- 30 **Procedimiento C:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 μ m; 2,0x50mm; temperatura de columna: 50 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

Procedimiento D: se utilizó una UPLC-MS de Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m; 2,1 x 50 mm; temperatura de columna: 60 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 ml/min.

5 **Procedimiento E:** se utilizó una UPLC-MS de Waters Acquity. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m; 2,1 x 50 mm; temperatura de columna: 60 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 ml/min.

10 **Procedimiento F:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; temperatura de columna: 40 °C; sistema disolvente: A = agua/amoníaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 85:15 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

15 **Procedimiento G:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 μ m; 2,1 x 50 mm; temperatura de columna: 50 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

20 **Procedimiento H:** se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; temperatura de columna: 40 °C; sistema disolvente: A = agua/amoníaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 70:30 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

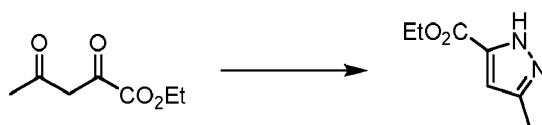
Procedimiento I: se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 μ m; 2,0x50mm; temperatura de columna: 50 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 75:25 a 0:100 en 3,4 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

25 **Procedimiento J:** se utilizó una autopurificación de Waters. Columna: XSelect CSH C18 3,5 micrones, 4,6 x 50 mm; temperatura de columna: 25 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9:0,1); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 97:3 a 10:90 en 2,5 minutos y con un caudal de 2,5 ml/min.

30 **Procedimiento K:** se utilizó una autopurificación de Waters. Columna: XSelect CSH C18 3,5 micrones, 4,6 x 50 mm; temperatura de columna: 25 °C; sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,9:0,1); procedimiento: elución en gradiente lineal con A:B = 97:3 a 10:90 en 2,5 minutos, a continuación con A:B = 10:90 durante 1 minuto. El caudal fue de 2,5 ml/min.

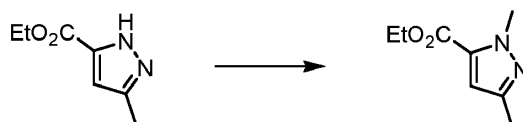
PRODUCTOS INTERMEDIOS:

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



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

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

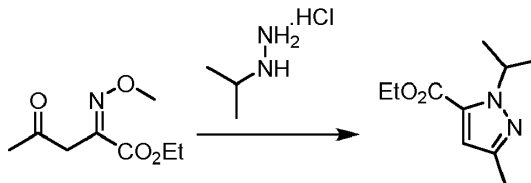


45 A una solución de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (19,5 g, 126 mmol) en DMF (200 ml) se añadió Me₂SO₄ (23,8 g, 189 mmol, 17,9 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se diluyó con hielo, a continuación se añadió amoníaco acuoso (25 %) para ajustar el pH a 8. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 para dar 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (15 g, 89 mmol, 71 % de rendimiento).

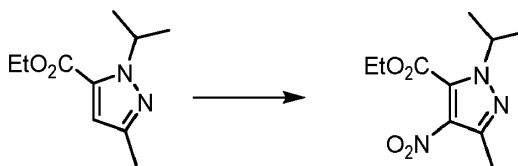
Preparación de 2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo



Una mezcla de 2,4-dioxopentanoato de etilo (27 g, 171 mmol, 24 ml) y metoxilamina (15 g, 179 mmol, 13,6 ml) en etanol (150 ml) se agitó a 25 °C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para dar 2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo (19,9 g, 103 mmol, 60 % de rendimiento). RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 4,34 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H).

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

A una solución de 2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo (14,6 g, 78,0 mmol) en etanol (200 ml) se añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (17,25 g, 156 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se concentró. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ al residuo para ajustar el pH a 7. A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para dar 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (12,3 g, 62,7 mmol, 80 % de rendimiento). RMN ¹H (cloroformo-*d* 400 MHz): δ 6,59 (s, 1H), 5,41-5,44 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,39-1,35 (m, 3H).

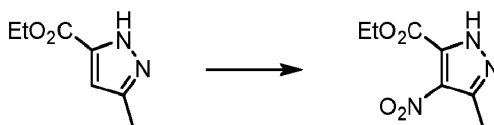
Preparación de 1-isopropil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (8 g, 40,8 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de (2,2,2-trifluoroacetilo) (59,9 g, 285,4 mmol, 39,7 ml) en TFA (80 ml) se añadió nitrato de amonio (6,5 g, 81,5 mmol, 3,8 ml) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 horas. La solución se enfrió a 0 °C y a continuación se neutralizó con solución acuosa de K₂CO₃ y el producto se extrajo con acetato de etilo:diclorometano = 40:1 (205 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 1-isopropil-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato (9,8 mg).

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

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

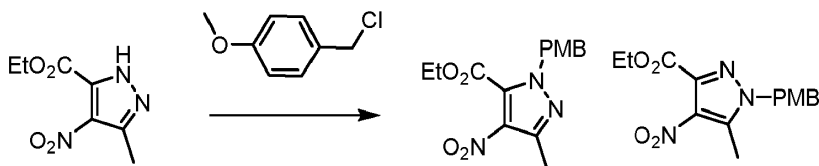
Se preparó (±)1-(*sec*-butil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo de manera similar a partir de clorhidrato de (±)-*sec*-butilhidrazina.

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

Se añadió 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (12 g, 78 mmol) en porciones a ácido nítrico fumante (140 g, 2,2 mol, 100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en hielo (200 g) y se ajustó a pH 7 por solución acuosa saturada de K₂CO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). La capa orgánica se lavó con H₂O (500 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (13 g, 65 mmol, 84 % de rendimiento). RMN ¹H (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 11,41 (brs, 1H), 4,47-4,42 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

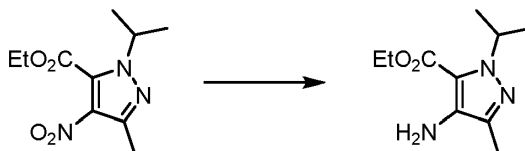
Preparación de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo y 1-(4-metoxibencil)-5-metil-4-nitro-

1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 3-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (4,40 g, 22,1 mmol) en DMF seco (50 ml) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (4,15 g, 26,5 mmol, 3,6 ml) y K_2CO_3 (6,11 g, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml x 2), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 % a 50 % en éter de petróleo) para dar 1-(4-metoxibencil)-3-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,80 g, 8,77 mmol, 40% de rendimiento) y 1-(4-metoxibencil)-5-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (3,50 g, 11 mmol, 50% de rendimiento).

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



A una solución de 1-isopropil-3-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (10,23 g, 42,41 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se añadió Pd-C (10 %, 2,0 g, húmedo) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (207 kPa [30 psi]) a 40 °C durante 18 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (150 ml x 3), los filtrados combinados se concentraron para dar 4-amino-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (8,96 g).

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

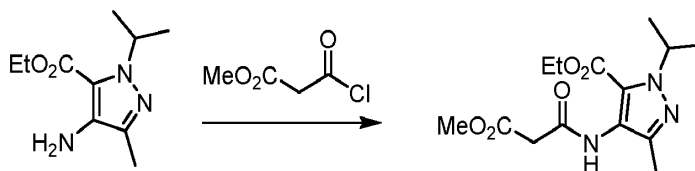
El 4-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo se preparó de manera similar a partir del 1-etil-3-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo.

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

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

Se preparó ($\pm$)-4-amino-1-(sec-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo de manera similar a partir del ($\pm$)-1-(sec-butil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo.

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



A una solución de 4-amino-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (7,96 g, 37,7 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (5,14 g, 37,7 mmol, 4,02 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 50°C durante 45 minutos. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre diclorometano (200 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 1-isopropil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (11,7 g, 37 mmol) ,> 95 % de rendimiento).

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

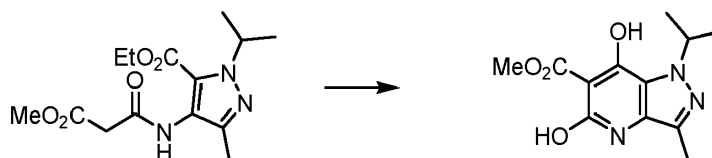
Se preparó 1-etil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo de manera similar a partir de 4-amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

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

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

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

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



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

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

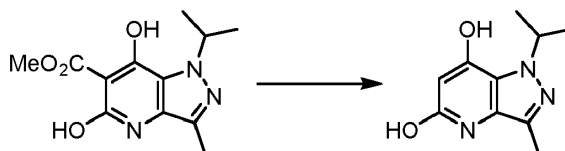
Se preparó 1-etil-5,7-dihidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo de forma similar a partir de 1-etil-4-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

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

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

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

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



25 Una mezcla de 5,7-dihidroxi-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (10,62 g, 40,04 mmol) en NaOH acuoso (2 N, 150 ml) se agitó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió KHSO₄ acuoso saturado para ajustar el pH a 2~3. La mezcla resultante se filtró y el residuo se lavó con agua (50 ml x 3), a continuación se secó para dar 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol (7 g, 32,43 mmol, 81 % de rendimiento). RMN ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz) δ 11,02 (brs, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

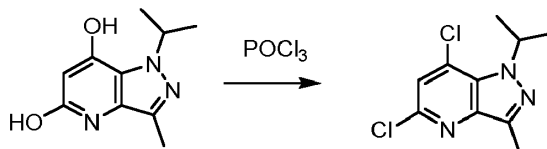
30 Se preparó 1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol de manera similar a partir de 5,7-dihidroxi-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo.

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

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

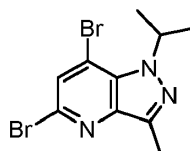
Se preparó 1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol de manera similar a partir del 1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol.

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

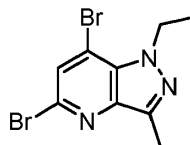
Preparación de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina

Una mezcla de 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol (3,50 g, 16,9 mmol) en tricloruro de fosforilo (30 ml) se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se agitó a 85°C durante otra 1 hora. La mezcla se concentró y a continuación se añadió agua (50 ml) lentamente, seguido de solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 7. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 para dar 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (3,50 g, 14,3 mmol, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 7,28 (s, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H).

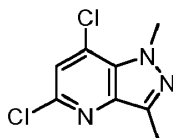
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:



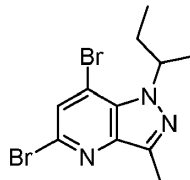
5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo. RMN ¹H (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 7,60 (s, 1H), 5,61-5,55 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).



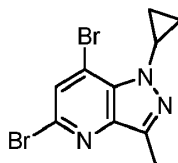
5,7-dibromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo.



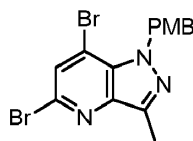
5,7-dicloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tricloruro de fosforilo. RMN ¹H (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 7,29 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)



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

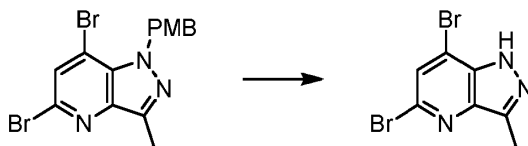


5,7-dibromo-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo. ¹H NMR (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 7,63 (s, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H).



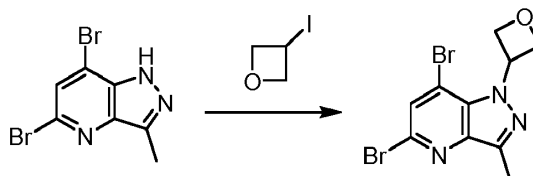
5,7-dibromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina a partir de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-5,7-diol y tribromuro de fosforilo.

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



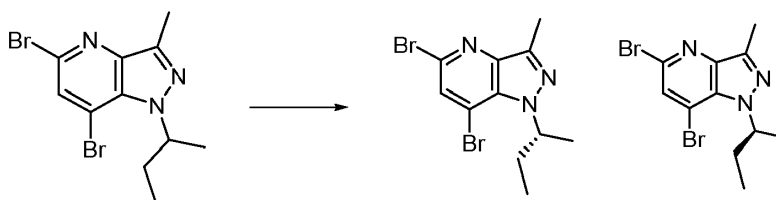
Una solución de 5,7-dibromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (650 mg, 1,58 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en H₂O (5 ml). La mezcla se ajustó a pH 7 mediante NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 5,7-dibromo-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (450 mg, 1,55 mmol, 98 % de rendimiento).

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



A una solución de 5,7-dibromo-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (340 mg, 1,17 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió 3-yodooxetano (323 mg, 1,76 mmol) y Cs₂CO₃ (762 mg, 2,34 mmol). La mezcla se calentó bajo microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml x 2), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 % a 50 % en éter de petróleo) para dar 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (200 mg, 49 % de rendimiento).

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



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

(+)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 7,60 (s, 1 H), 5,41-5,32 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1 H), 1,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). SFC-MS: *t*_R = 6,25 min, ee% = 100%; [α]_D²⁰ = 2,60 (c = 1,0, diclorometano).

(-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 7,60 (s, 1 H), 5,41-5,32 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1 H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). SFC-MS: *t*_R = 6,5 min, ee% = 97,87%; [α]_D²⁰ = -2,90 (c = 1,0, diclorometano).

Condición SFC 1:

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

CO₂ supercrítico, B: alcohol isopropílico (NH₃H₂O al 0,1 %), A: B = 85:15 a 60 ml/min; temperatura de columna: 38°C;

Presión de la boquilla: 100 bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; temperatura del evaporador: 20 °C; temperatura de corte: 25°C;

Longitud de onda: 220 nm

Condición SFC 2:

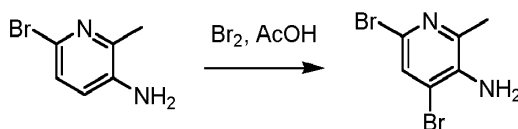
5 Instrumento: Thar SFC-13; columna: (s,s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: A:

CO₂ supercrítico, B: alcohol isopropílico (NH₃H₂O al 0,1 %), A: B = 85:15 a 60 ml/min; temperatura de columna: 38°C;

Presión de la boquilla: 100 bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; temperatura del evaporador: 20 °C; temperatura de corte: 25°C;

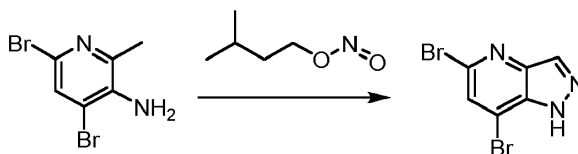
Longitud de onda: 220 nm

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



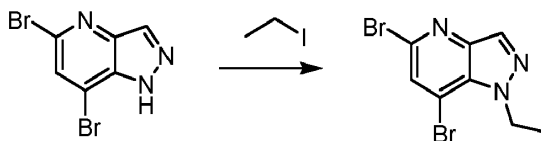
15 Una solución de 6-bromo-2-metilpiridin-3-amina (24 g, 128 mmol) y AcOH (14,7 ml 257 mmol) en MeOH (200 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió Br₂ (36,9 g, 230,9 mmol, 11,9 ml) y se agitó a 0 °C durante 5 horas. La mezcla se desactivó con Na₂SO₃ acuosa saturada (500 ml), se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para dar 4,6-dibromo-2-metilpiridin-3-amina (30 g, 87 % de rendimiento).

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



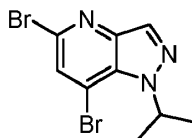
20 A una mezcla de 4,6-dibromo-2-metilpiridin-3-amina (15,0 g, 56,4 mmol) y AcOK (13,8 g, 141 mmol) en AcOH (30 ml) y tolueno (200 ml) se añadió nitrito de isopentilo (13,2 g, 112,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora y a continuación a 60 °C durante 19 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 5,7-dibromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (5,4 g, 30 % de rendimiento).

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

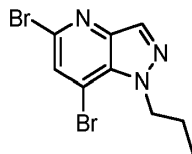


30 A una mezcla de 5,7-dibromo-1H-pirazolo [4,3-b]piridina (1 g, 3,6 mmol) y Cs₂CO₃ (12,4 g, 7,2 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se añadió yodoetano (0,8 g, 5,4 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1-5:1) para dar 5,7-dibromo-1-etil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,56 g , 51 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-*d*₆ 400 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,72 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

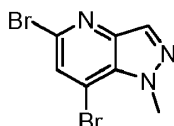
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:



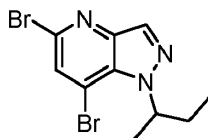
5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y 2-yodopropano. RMN ¹H (DMSO-*d*₆ 400 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).



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

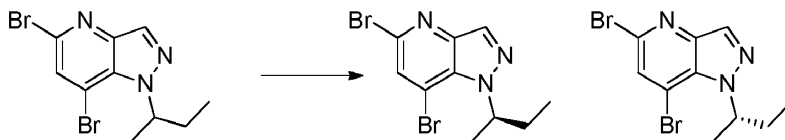


5,7-dibromo-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y yodometano. RMN ¹H (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,38 (s, 3H)



10 (±)-5,7-dibromo-1-(*sec*-butil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina a partir de 5,7-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y (±)-2-yodobutano.

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

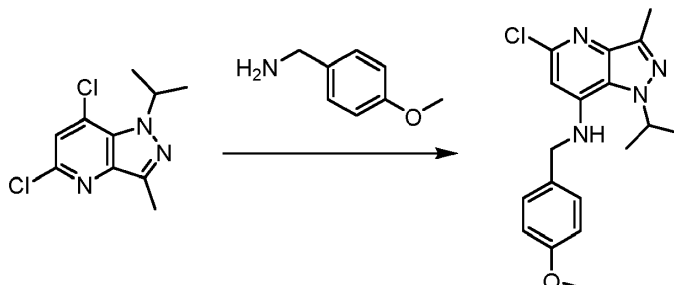


15 (±)-5,7-dibromo-1-*sec*-butil-pirazolo[4,3-*b*]piridina (5,2 g, 15,6 mmol) se separó por SFC con columna: AD(250mm*50mm,10μm);fase móvil: [NH₃H₂O al 0,1 % en alcohol isopropílico]; % de B: 20%-20%,min.

(+)-5,7-dibromo-1-(*sec*-butil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,5 g) (Rt = 3,137 min) ([α]_D²⁰ = 1,40) (c = 1,0, etanol).

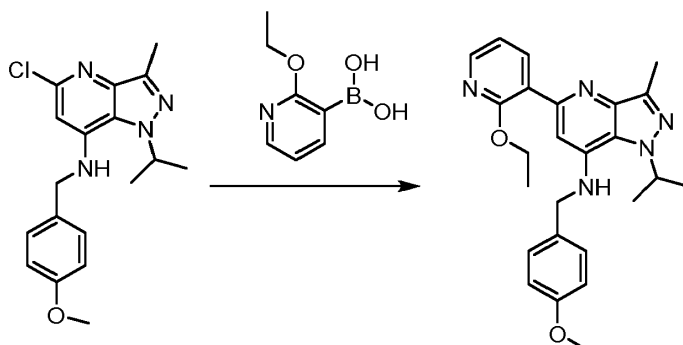
(-)-5,7-dibromo-1-(*sec*-butil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,5 g) (Rt = 2,808 min) ([α]_D²⁰ = -1,60) (c = 1,0, etanol).

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



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

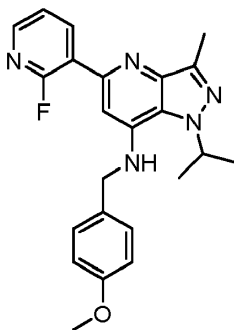
Preparación de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



A una solución de 5-cloro-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (60 mg, 174 μ mol) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió Pd (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)Cl₂ (25 mg, 35 μ mol) y Cs₂CO₃ (141,72 mg, 435 μ mol) y ácido (2-etoxipiridin-3-il)borónico (52 mg, 313 μ mol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 0:1 para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27-8,25 (m, 1 H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,81 -4,76 (m, 1 H), 4,65 (brs, 1 H), 4,47-4,41 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

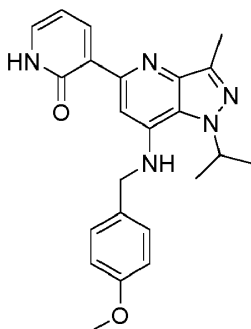
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

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



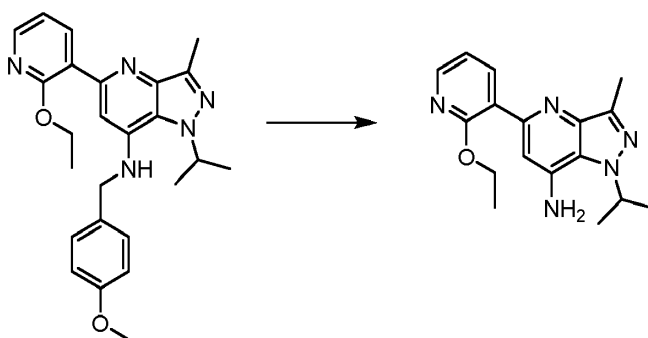
Preparado a partir de 5-bromo-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico.

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



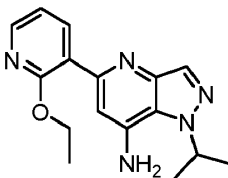
Preparado a partir de 5-cloro-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

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

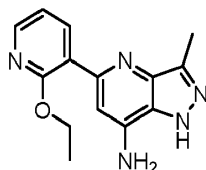


Una solución de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina; (1,25 g, 2,90 mmol) en TFA (15 ml) se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 2:1 para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (900 mg, 96 % de rendimiento).

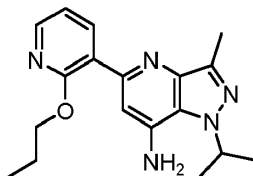
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:



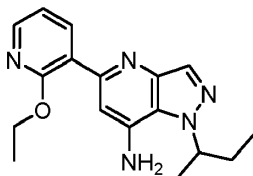
5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



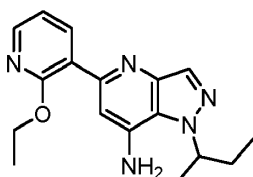
5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



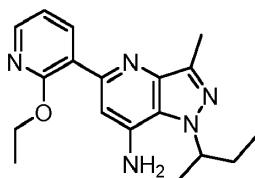
1-Isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



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

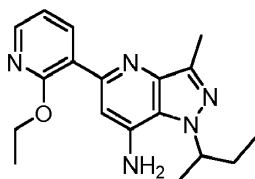


1-(sec-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2, preparado a partir de (-)-5,7-dibromo-1-(sec-butil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



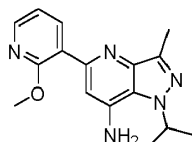
5

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



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

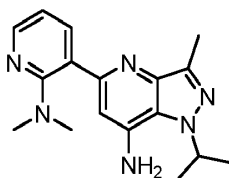
1-Isopropil-5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



10

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

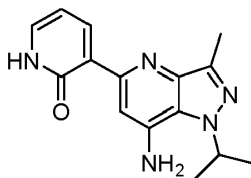
5-(2-(dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



15

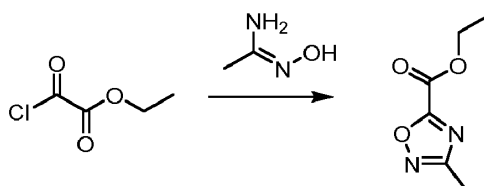
Preparado a partir de 5-(2-(dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

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



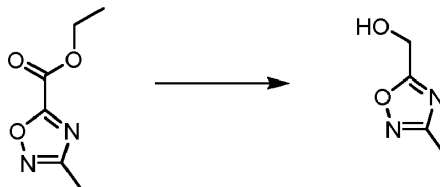
Preparado a partir de 3-(1-isopropil-7-((4-metoxibencil)amino)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)piridin-2(1H)-ona

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



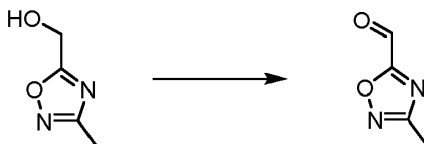
A una solución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1 g, 13,5 mmol) y piridina (4,27 g, 54 mmol, 4,36 ml) en diclorometano (40 ml) se añadió a 15-20 °C N'-hidroxiacetimidamida (2,40 g, 17,5 mmol, 1,96 ml). La solución se agitó a 50°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentraron a presión reducida para dar 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (2,80 g, 44 % de rendimiento).

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



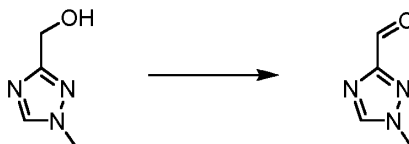
A una solución de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (2,10 g, 13,5 mmol) en THF (10 ml) y etanol (10 ml) se añadió NaBH₄ (1,02 g, 26,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se filtró; el filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol (800 mg, 52 % de rendimiento).

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



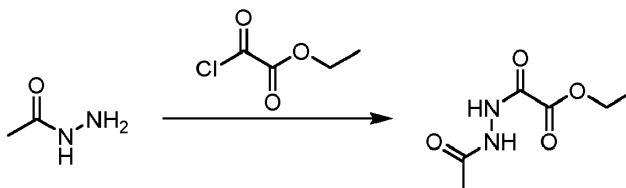
Una solución de cloruro de oxalilo (267 mg, 2,10 mmol, 184 µl) en diclorometano seco (5 ml) se enfrió a -78 °C y a continuación se añadió DMSO (219 mg, 2,80 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a -78°C durante 15 minutos. Se añadió una solución de (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol (80 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió trietilamina (0,58 ml, 4,2 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en HCl acuoso 1 N (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentraron para dar 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehído (80 mg). ¹H NMR (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 9,97 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

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



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

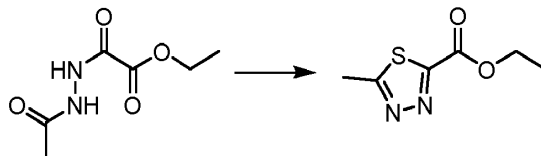
Preparación de 2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoacetato de etilo



A una solución de acetohidrazida (5 g, 67 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (16,7 g, 67 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a 15°C durante 10 minutos. A continuación se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (9,22 g, 67,5 mmol, 7,56 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a 15°C durante 16 horas. La mezcla se lavó con H₂O (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna

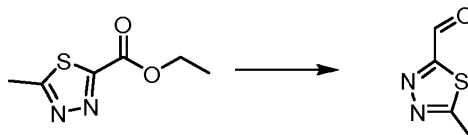
(SiO₂, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:0 a 0:1) para dar 2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoacetato de etilo (9,30 g, 79 % de rendimiento).

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



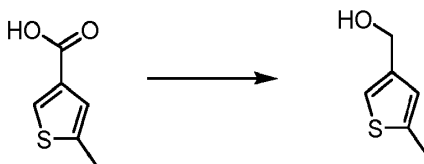
- 5 A una solución de 2-(2-acetilhidrazinil)-2-oxoacetato de etilo (3 g, 17 mmol) en THF (100 ml) se añadió reactivo de Lawesson (7,66 g, 19 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se añadió aproximadamente 40 g de carbón decolorante. La mezcla se agitó a 18°C durante 16 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo:acetato de etilo = 3:7) para dar 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (921 mg, 28 % de rendimiento).

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



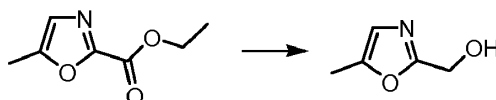
- 15 A una solución de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (400 mg, 2,32 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió gota a gota DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) (1 M en tolueno, 6,97 ml). La mezcla se agitó a -40°C durante 2 horas. La mezcla se desactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y se filtró. La solución se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó con TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbaldehído (123 mg, 41 % de rendimiento). ¹H NMR (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 10,19 (s, 1H), 2,92 (s, 3H).

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



- 20 A una solución de ácido 5-metiltiofeno-3-carboxílico (300 mg, 2,11 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiAlH₄ (120 mg, 3,17 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió agua (0,3 ml) a 0 °C para desactivar la mezcla de reacción seguido de la adición de solución acuosa de NaOH al 15 % (0,3 ml). Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (20 ml x 2). Los filtrados combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar (5-metiltiofen-3-il)metanol (270 mg).

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



- 30 A la mezcla de reacción de 5-metiloxazol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 3,22 mmol) en etanol (10 ml) se añadió NaBH₄ (609 mg, 16,10 mmol) con agitación a 20 °C. A continuación, la solución resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua (50 ml), a continuación se concentró a presión reducida para eliminar el etanol. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar (5-metil-oxazol-2-il)metanol (364 mg).

Preparación de 5-metiltiofeno-3-carbaldehído



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

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

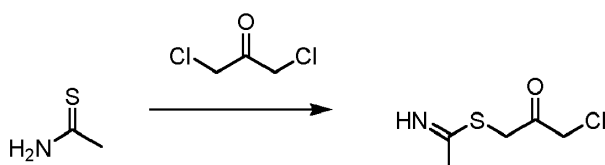
5-metiloxazol-2-carbaldehído a partir de (5-metiloxazol-2-il)metanol

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

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

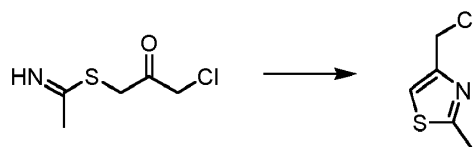
1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carbaldehído a partir de (1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metanol

Preparación de 1-((1-aminoetil)tio)-3-cloropropan-2-ona



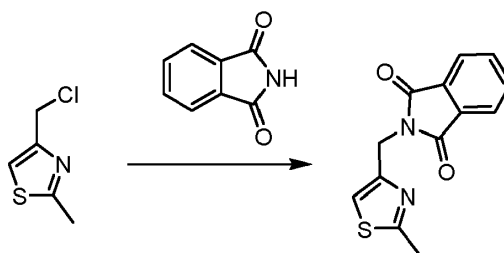
Se añadió gota a gota una solución de etanetioamida (1 g, 13,3 mmol) en acetona (7 ml) a una solución de 1,3-dicloropropan-2-ona (1,69 g, 13,3 mmol, 1,66 ml) en acetona (5 ml) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetona (10 ml x 3) para dar 1-((1-aminoetil)tio)-3-cloropropan-2-ona.

Preparación de 4-(clorometil)-2-metiltiazol



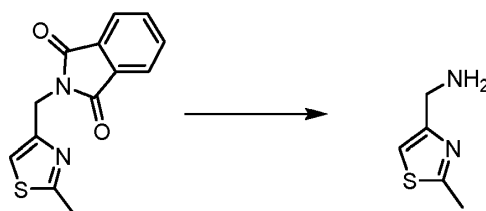
Una mezcla de 1-((1-aminoetil)tio)-3-cloropropan-2-ona (3 g, 17,9 mmol) en etanol (30 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 4-(clorometil)-2-metiltiazol (2,9 g).

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



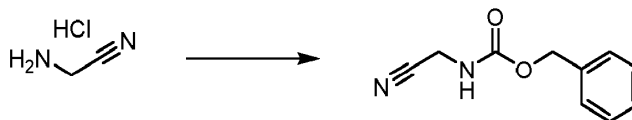
A una mezcla de 4-(clorometil)-2-metiltiazol (2,80 g, 19,0 mmol) e isoindolina-1,3-diona en DMF anhidro (30 ml) se añadió K₂CO₃ (1,31 g, 9,49 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10/1 a -2/1) para dar 2-((2-metiltiazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (3,29 mg).

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



Una mezcla de 2-((2-metiltiazol-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona (1 g, 3,87 mmol) e hidrato de hidrazina (291 mg, 5,81 mmol, 282 μ l) en etanol (10 ml) se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 0:1 a 10:1) para dar (2-metiltiazol-4-il)metanamina (330 mg).

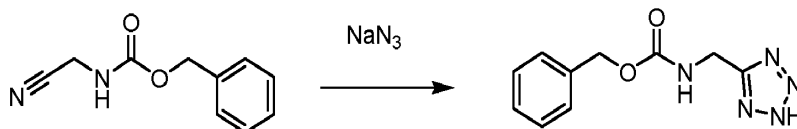
5 Preparación de (cianometil)carbamato de bencilo



10

Una mezcla de clorhidrato de 2-aminoacetronitrilo (5 g, 54,0 mmol), NaHCO₃ (18,16 g, 216 mmol) y dioxano (50 ml) en H₂O (100 ml) se agitó a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de carbonilcloridato de bencilo (11,06 g, 64,8 mmol, 9,22 ml) en tolueno (10 ml) a 0 °C y se agitó a 20°C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar (cianometil)carbamato de bencilo (1,70 g). RMN ¹H (cloroformo-*d* 400 MHz): 7,40-7,31 (m, 5H), 5,35-5,13 (m, 3H), 4,16-4,12 (m, 2H).

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

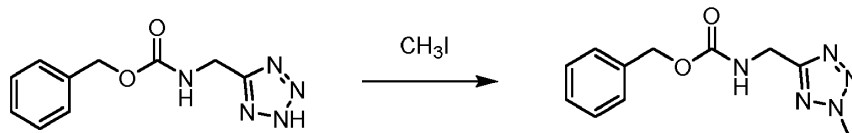


15

Una mezcla de (cianometil)carbamato de bencilo (200 mg, 1,05 mmol), azida de sodio (250 mg, 3,85 mmol), dibromuro de zinc (118 mg, 525 μ mol) y alcohol isopropílico (2 ml) en H₂O (4 ml) se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se añadió KHSO₄ (ac.) hasta pH = 2. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para dar ((2H-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo (200 mg).

20

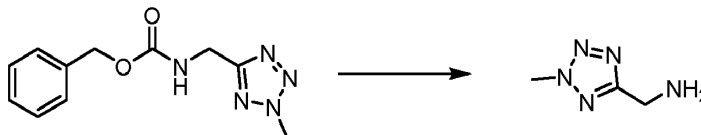
Preparación de ((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo



25

A una mezcla de ((2H-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo (1 g, 4,29 mmol) y K₂CO₃ (1,19 g, 8,58 mmol) en DMF (20 ml) se añadió CH₃I (0,91 g, 6,4 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para dar ((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo (400 mg).

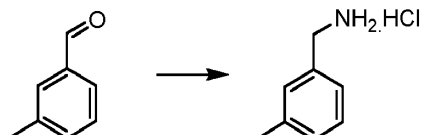
Preparación de (2-metil-2H-tetrazol-5-il)metanamina



30

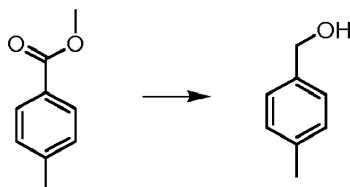
A una solución de ((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)carbamato de bencilo (250 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (10 %, húmedo) (10 mg) bajo N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (103 kPa [15 psi]) a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (2-metil-2H-tetrazol-5-il)metanamina (120 mg, bruto).

Preparación de clorhidrato de m-tolilmetanamina



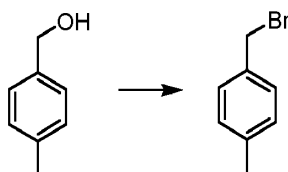
Una mezcla 3-metilbenzaldehído (500 mg, 4,16 mmol, 490,20 μ l) en NH_3/MeOH (7 M, 1 ml) se agitó a 80 °C durante 14 horas. A continuación, se añadió NaBH_4 (315 mg, 8,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar m-tolilmetanamina (370 mg) como la sal de HCl.

Preparación de p-tolilmetanol



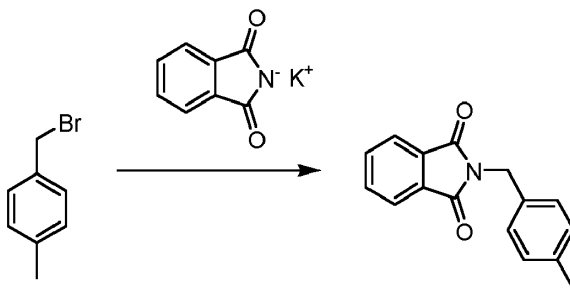
A una suspensión de LiAlH_4 (5,56 g, 147 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió una solución de 4-metilbenzoato de metilo (11 g, 73,3 mmol) en THF anhidro (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó por adición de H_2O (5 ml), NaOH acuoso al 15 % (5 ml) y H_2O (8 ml) a 0 °C, se añadió 8 g de Na_2SO_4 anhidro y la mezcla de reacción se filtró. La torta filtrada se lavó con THF adicional (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar p-tolilmetanol (8,30 g, 93 % de rendimiento). RMN ^1H (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Preparación de 1-(bromometil)-4-metilbenzeno

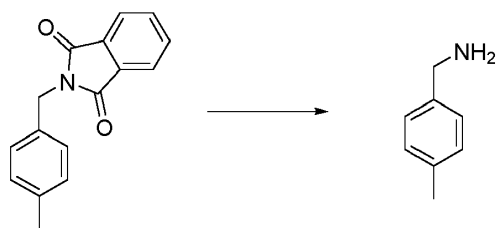


A una solución de p-tolilmetanol (8,30 g, 68 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió tribromofosfano (20,2 g, 74,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 ml) y se extrajo con diclorometano (25 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 1-(bromometil)-4-metilbenzeno (12,5 g, 99 % de rendimiento). RMN ^1H (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

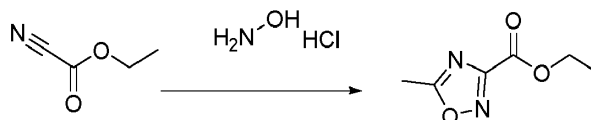
Preparación de 2-(4-metilbencil)isoindolina-1,3-diona



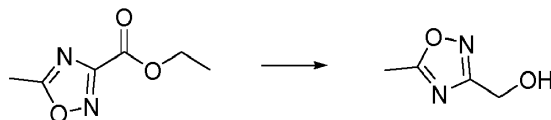
A una solución de 1-(bromometil)-4-metilbenzeno (5 g, 27 mmol) en DMF (30 ml) se añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida de potasio (7,51 g, 40,5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DMF. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo:acetato de etilo = de 0 a 20 %) para dar 2-(4-metilbencil)isoindolina-1,3-diona (5,50 g, 81 % de rendimiento). RMN ^1H (cloroformo-*d* 400 MHz) δ 7,85 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Preparación de *p*-tolilmetanamina

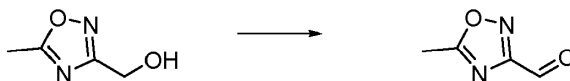
Una mezcla de 2-(4-metilbencil)isoindolina-1,3-diona (1 g, 3,8 mmol) e hidrato de hidrazina (752 mg, 15 mmol, 730 μ l) en MeOH (10 ml) se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol (con amoniaco al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

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

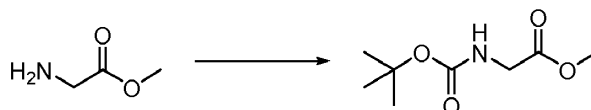
A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,71 g, 24,6 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió carbonocianidato de etilo (2,00 g, 20,18 mmol, 1,98 ml, 1,00 eq) y NaOAc (2,02 g, 24,62 mmol, 1,22 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió anhídrido acético (3,25 ml, 34,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas. A continuación, se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el ácido acético se eliminó al vacío. Se añadió acetato de etilo (25 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción. La solución se neutralizó con K₂CO₃ (ac.) a pH 7. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (1,40 g).

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

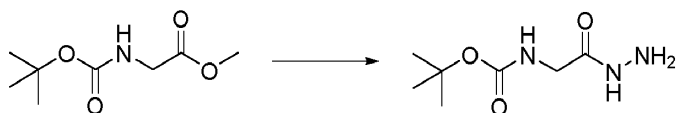
A una solución de 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato (400 mg, 2,56 mmol) en THF (4 ml) y etanol (4 ml) se añadió NaBH₄ (290 mg, 7,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó con NH₄Cl, y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para dar (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol (250 mg).

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

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

Preparación de (terc-butoxicarbonil)glicinato de metilo

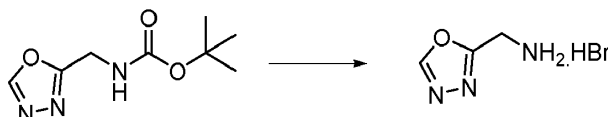
A una solución de glicinato de metilo (20 g, 159,30 mmol) en dioxano (120 ml) y agua (80 ml) se añadió Na₂CO₃ (33,77 g, 318,60 mmol) a 0 °C, se añadió Boc₂O (43,9 ml, 191 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró para dar (terc-butoxicarbonil)glicinato de metilo (30 g) que se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Preparación de (2-hidrazinil-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo

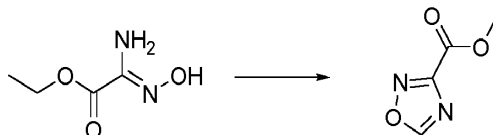
Una mezcla de (*tert*-butoxicarbonil)glicinato de metilo (10 g, 52,9 mmol) e hidrato de hidrazina (4,37 ml, 89,85 mmol) en metanol (60 ml) y agua (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se concentró para dar (2-hidrazinil-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (10 g).

5 Preparación de ((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

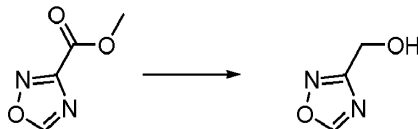
A una solución de (2-hidrazinil-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (5,00 g, 26,4 mmol) en trimetoximetano (50 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (45,5 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 hora. La mezcla se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida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

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

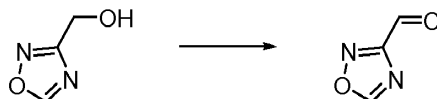
Una solución de ((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (450 mg, 2,26 mmol, 1,00 eq) en ácido bromhídrico al 35 % en ácido acético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar bromhidrato de (1,3,4-oxadiazol-2-il)metanamina (406 mg).

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

A una solución de 2-amino-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (1,90 g, 14,4 mmol) en trietoximetano (9,58 ml, 57,5 mmol) se le añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,089 ml, 0,72 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 2 N (ac) (20 ml), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de metilo (1,60 g).

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

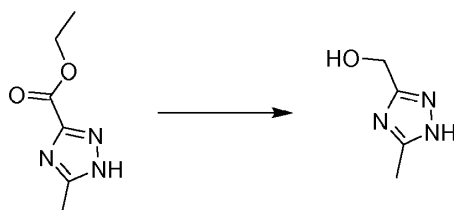
A una solución enfriada (0 °C) de 1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 2,11 mmol) en etanol (2 ml) y THF (2 ml) se añadió NaBH_4 (239 mg, 6,33 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol al 10 % en diclorometano (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %~100 % en éter de petróleo) para dar (1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol (40 mg).

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

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

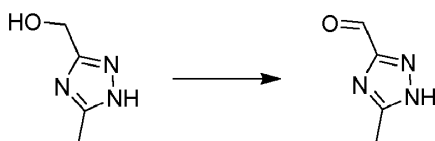
se filtró y el filtrado se concentró para dar 1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído (39 mg).

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



5 A una mezcla de 5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1,29 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiAlH₄ (245 mg, 6,45 mmol) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se lavó con metanol, se concentró al vacío para dar (5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (350 mg).

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



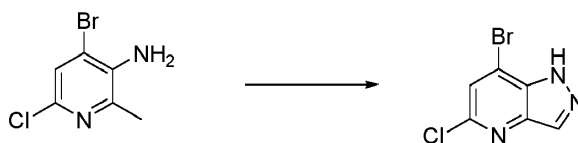
10 A una mezcla de (5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (350 mg, 3,09 mmol) en diclorometano (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (2,62 g, 6,19 mmol). La mezcla se agitó a 30°C durante 14 horas. La mezcla se filtró y se lavó con éter de petróleo y acetato de etilo y se concentró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

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



15 A una solución helada de 6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (12 g, 84 mmol) y AcOH (5,1 g, 84 mmol) en MeOH (198 g, 250 ml) se añadió gota a gota bromo (13,5 g, 84 mmol). La solución resultante se agitó a la temperatura del baño de hielo durante la noche, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución acuosa saturada al 10 % de Na₂S₂O₃, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró al vacío y el material bruto obtenido se purificó mediante
20 cromatografía ultrarrápida para dar 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (12,6 g). RMN ¹H (cloroformo-*d*, 500 MHz) δ 7,30 (brs, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,46 (s, 3H)

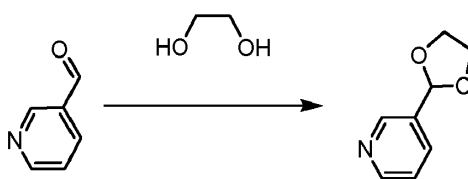
Preparación de 7-bromo-5-cloro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina



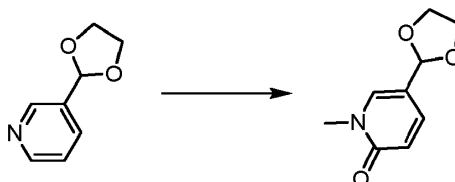
25 Se añadió gota a gota nitrito de isopentilo (3,97 g, 33,9 mmol) a una suspensión helada de 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridin-3-amina (5 g, 22,6 mmol), KOAc (4,43 g, 45,2 mmol) y AcOH (44,1 g, 734 mmol) en tolueno (125 ml) bajo una atmósfera inerte. Se insertó un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 4 h, después de lo cual se eliminó la mayor parte del disolvente al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ que asegura que se obtenga un pH 8–9. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a un material bruto que se purificó por cromatografía
30 ultrarrápida (SiO₂) para suministrar 7-bromo-5-cloro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,3 g, 44 % de rendimiento). RMN ¹H (cloroformo-*d*, 500 MHz) δ 10,61 (brs, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H)

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

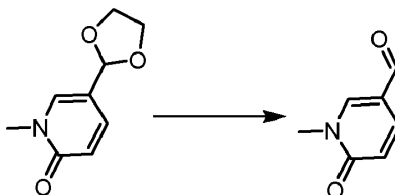
Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (979 mg, 4,84 mmol) a una solución helada de 7-bromo-5-cloro-1H-pirazo[4,3-b]piridina (250 mg, 1,08 mmol), trifenilfosfina (1,27 g, 4,84 mmol) y oxetan-3-ol (319 mg, 4,30 mmol) en THF (10 ml) bajo una atmósfera inerte. Se dejó calentar el baño de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

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

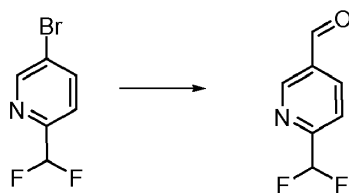
A una solución de nicotinaldehído (1 g, 9,34 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (1,93 g, 11 mmol) y se agitó a 120 °C durante 0,5 horas. Se añadió etano-1,2-diol (637 mg, 10 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C durante 15 horas. La solución se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (60 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para dar 3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (1,30 g, 92 % de rendimiento). RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,12-4,01 (m, 4H).

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

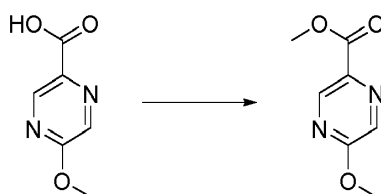
Se añadió lentamente sulfato de dimetilo (1 g, 7,9 mmol) gota a gota a 3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (1,20 g, 7,94 mmol) y se agitó a 100 °C durante 1 hora. La solución resultante se disolvió en H₂O (4 ml) y una solución acuosa de K₃[Fe(CN)₆] (6,27 g) en H₂O (24 ml) se añadió bajo agitación y enfriamiento. Se añadió lentamente KOH (3,56 g), manteniendo la temperatura a 5 °C. Después de la adición de DCM (12 ml), la solución se agitó a 20 °C durante 0,5 horas, antes de añadir porciones adicionales de K₃[Fe(CN)₆] (3,1 g) en H₂O (11 ml) y KOH (1,8 g) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 12 horas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (250 mg).

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

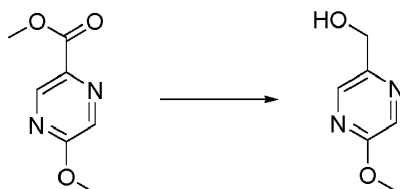
Una solución de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (250 mg, 1,38 mmol) en HCl acuoso al 3 % (5 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. La solución se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbaldehído (150 mg).

Preparación de 6-(difluorometil)nicotinaldehído

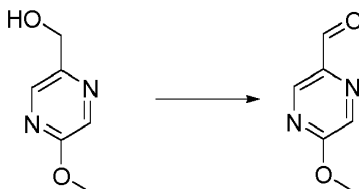
A una solución de 5-bromo-2-(difluorometil)piridina (400 mg, 1,92 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,3 M, 2,96 ml) gota a gota. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió DMF (703 mg, 9,62 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con HCl 2 M (ac.) y se basificó con NaOH 1 M (ac.) hasta pH = 7. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10:1) para dar 6-(difluorometil)nicotinaldehído (130 mg).

Preparación de 5-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo

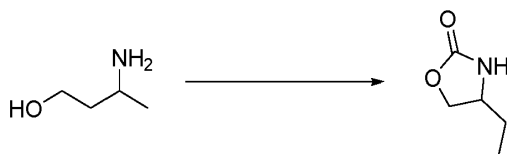
A una solución de ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico (1 g, 6,49 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió SOCl₂ (927 mg, 7,79 mmol) a 15 °C. La mezcla se calentó a reflujo a 60 °C durante 2 horas para dar una solución de color marrón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y el pH se ajustó a 8 por NaHCO₃ (ac, 50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo (1,02 g).

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

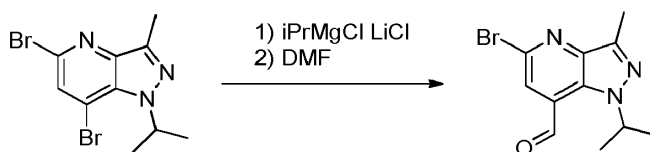
A una solución de 5-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,19 mmol) en THF (0,1 ml) y MeOH (4 ml) se añadió NaBH₄ (225 mg, 5,95 mmol). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua (5 ml), a continuación se diluyó con más agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y a continuación 2-propanol al 20 por ciento en diclorometano (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar (5-metoxipirazin-2-il)metanol (122 mg).

Preparación de 5-metoxipirazina-2-carbaldehído

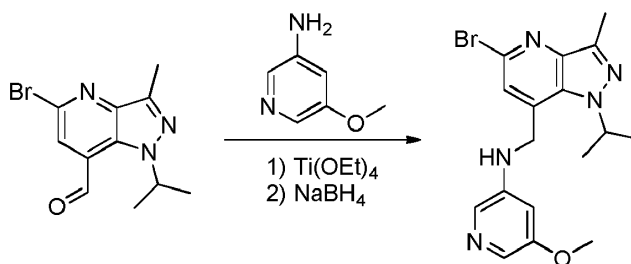
A una solución de (5-metoxipirazin-2-il)metanol (115 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió MnO₂ (714 mg, 8,21 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano (100 ml). El filtrado se concentró para proporcionar 5-metoxipirazina-2-carbaldehído (45 mg).

Preparación de 4-etiloxazolidin-2-ona

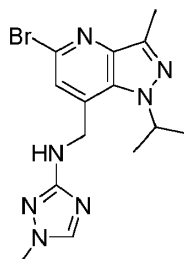
A una solución de 2-aminobutan-1-ol (1 g, 11,2 mmol) y carbonildiimidazol (2,18 g, 13,5 mmol) en THF (3 ml) se añadió Et₃N (1,14 g, 11,2 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para dar 4-etiloxazolidin-2-ona (800 mg).

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

Se añadió gota a gota una solución de *i*-PrMgCl-LiCl (1,3 M, 3,6 ml) en THF a una mezcla de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,3 g, 3,9 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió DMF (1,4 g, 19,5 mmol, 1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 horas. Se añadió NH₄Cl (ac. 2 ml) para desactivar la reacción, a continuación, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1~20:1 para dar 5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-carbaldehído (800 mg).

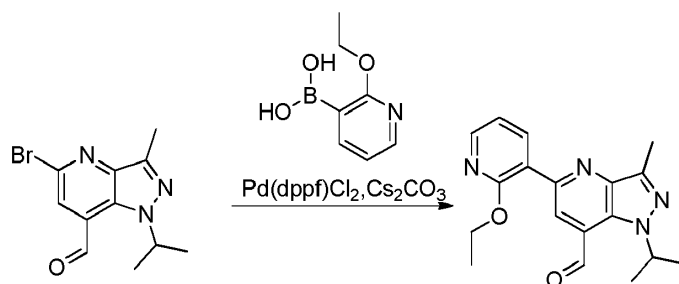
Preparación de *N*-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-il)metil)5-metoxipiridin-3-amina

A una solución de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-carbaldehído (50 mg, 0,18 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió Ti(*i*-PrO)₄ (101 mg, 0,35 mmol) y 5-metoxipiridin-3-amina (44 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. Después de que la mezcla de reacción se hubo enfriado a temperatura ambiente, se añadió EtOH (3 ml) seguido de adición de NaBH₄ (35 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió agua (0,5 ml) para desactivar la reacción a 0 °C. Y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró. El producto bruto *N*-[(5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il)metil]-5-metoxipiridin-3-amina (69 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



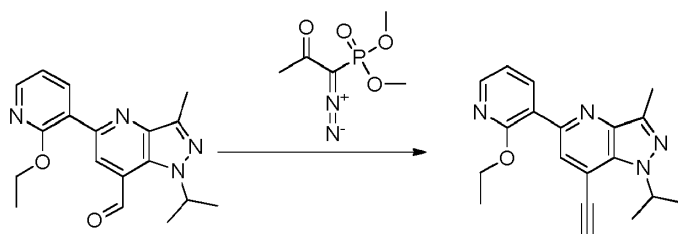
N-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina se preparó de manera similar a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-carbaldehído y 1-metil-1,2,4-triazol-3-amina.

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



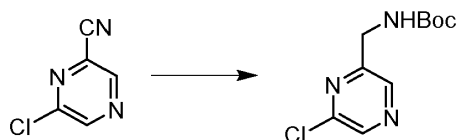
Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-carbaldehído (0,56 g, 1,98 mmol), ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico (497 mg, 2,98 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (145 mg, 0,2 mmol), Cs₂CO₃ (1,94 g, 5,95mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-carbaldehído (0,55 g).

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



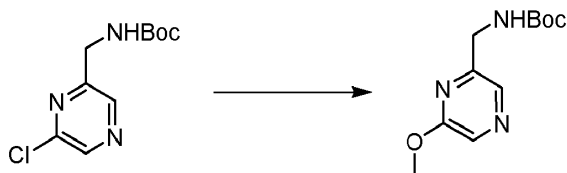
Una mezcla de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-carbaldehído (0,55 g, 1,70 mmol), 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (423 mg, 2,20 mmol) y Cs₂CO₃ (1,66 g, 5,09 mmol) en MeOH (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. 5-(2-etoxipiridin-3-il)-7-etinil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,5 g).

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



A una suspensión de Raney-Ni (307 mg, 3,59 mmol,) en EtOH (20 ml) se añadió 6-cloropirazina-2-carbonitrilo (1,00 g, 7,17 mmol,) y carbonato de *terc*-butilo de *terc*-butoxicarbonilo (1,72 g, 7,88 mmol), a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (310 kPa [45 psi]) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 0~10 %/gradiente de éter de petróleo) para dar *N*-[(6-cloropirazin-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (1,05 g).

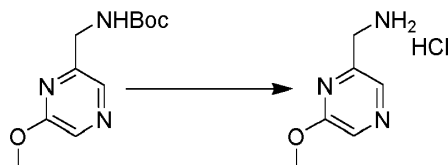
Preparación de ((6-metoxipirazin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.



A una solución helada de *N*-[(6-cloropirazin-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,05 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió metóxido de sodio (443 mg, 8,21 mmol), a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 0~16

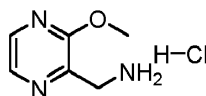
%/éter de petróleo) para dar *N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (300 mg).

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



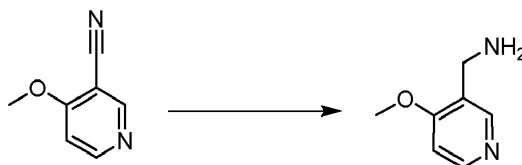
Una solución de *N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (350 mg, 1,46 mmol) en HCl/dioxano 4 N (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión para dar un clorhidrato de (6-metoxipirazin-2-il)metanamina. El producto bruto se usó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

El siguiente compuesto se preparó de manera similar:



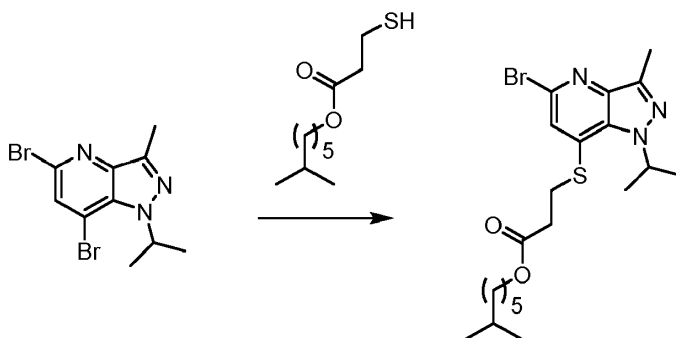
Clorhidrato de (3-metoxipirazin-2-il)metanamina

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

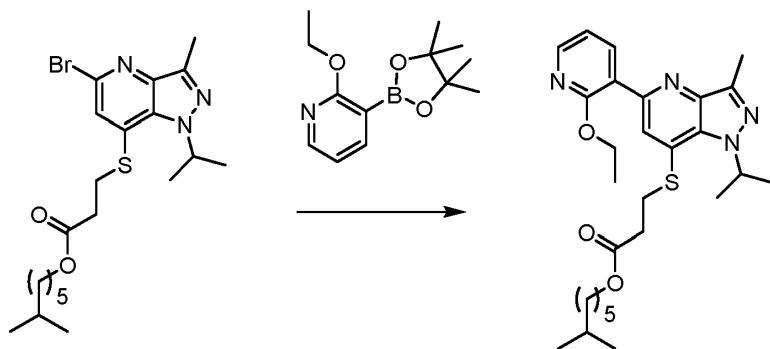


A una solución de 4-metoxipiridina-3-carbonitrilo (200 mg, 1,49 mmol), amoníaco al 25 % en agua (0,23 ml) y MeOH (5 ml) se añadió a Raney-Ni (30 mg, 10 %), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de H₂ (310 kPa [45 psi]). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 ml x 3), el filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto (4-metoxi-3-piridil)metanamina (150 mg).

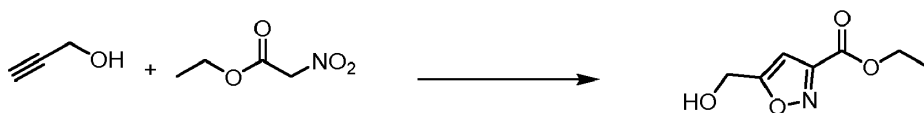
Preparación de 3-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo



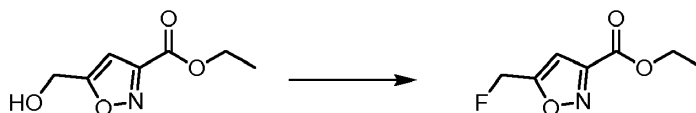
Una solución de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (150 mg, 0,45 mmol), 3-mercaptopropanoato de 6-metilheptilo (124 mg, 0,57 mmol), DIPEA (116 mg, 157 µl, 0,90 mmol) en NMP (2 ml) se agitó a ta bajo atmósfera inerte durante 15 minutos, después de lo cual se insertó en un baño de aceite a 50 °C y se agitó durante la noche. Se reparte entre agua (25 ml) y una solución de pentano:acetato de etilo (1:1) (50 ml). La capa ac. se extrajo con pentano fresco:acetato de etilo (1:1) (20 ml). Las capas org. combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar 3-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo (194 mg).

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

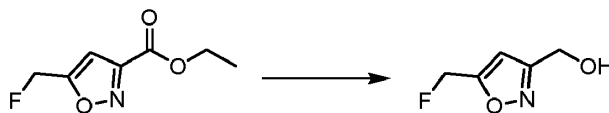
Una suspensión de 3-((5-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo (194 mg, 0,41 mmol), 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (123 mg, 0,50 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (84 mg, 0,10 mmol), K₂CO₃ (85 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (5,5 ml) y agua (0,3 ml) se desgasificó burbujando nitrógeno durante 3 minutos y a continuación se agitó a 105 °C durante 4 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se tomó en acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite que se enjuagó con acetato de etilo (10 ml x 2). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar 3-((5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo (128 mg).

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

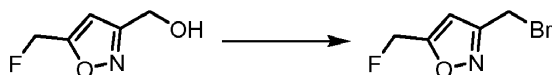
A una solución de prop-2-in-1-ol (500 mg, 0,52 ml, 8,92 mmol) y 2-nitroacetato de etilo (2,26 g, 1,88 ml, 16,95 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió DABCO (1,0 g, 8,92 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 72 horas bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró y se purificó directamente por cromatografía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

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

A una solución de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (50,0 mg, 0,29 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (70,6 mg, 0,06 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 5-(fluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (41,0 mg).

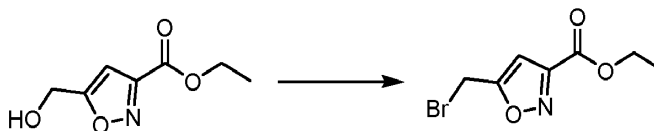
Preparación de (5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metanol

A una solución de 5-(fluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (50,0 mg, 0,29 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (0,43 ml, 0,43 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió una solución medio saturada de tartarato de sodio y potasio (5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar (5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metanol (29,0 mg).

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

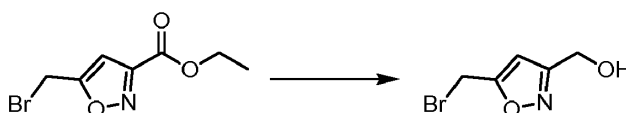
A una solución de 5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metanol (17,0 mg, 0,13 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió trifenilfosfina (68 mg, 0,26 mmol), 2,6-lutidina (13,9 mg, 0,015 ml, 0,13 mmol) y CBr₄ (86 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró, se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 3-(bromometil)-5-(fluorometil)isoxazol (12 mg).

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



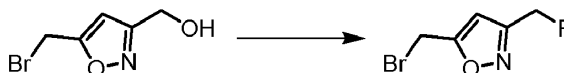
A una solución de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,29 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió trifenilfosfina (153 mg, 0,58 mmol), 2,6-lutidina (31,3 mg, 0,034 ml, 0,29 mmol) y CBr₄ (194 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentra y se purifica directamente por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (68 mg).

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



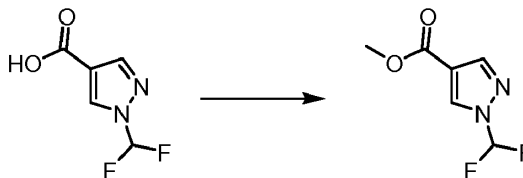
A una solución de 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (26 mg, 0,11 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se añadió hidruro de diisopropil aluminio (0,12 ml, 0,12 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadieron otros 0,12 mmol de solución de hidruro de diisopropil aluminio y la mezcla se agitó durante otra hora. Se añadieron 3 gotas de HCl 4 M (ac.) seguido de una solución medio saturada de tartarato de sodio y potasio (5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 5-(bromometil)isoxazol-3-il)metanol (21,3 mg, 0,11 mmol).

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



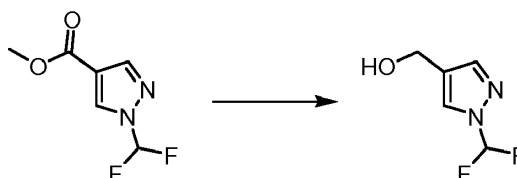
A una solución de 5-(bromometil)isoxazol-3-il)metanol en DCM (1 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (70,6 mg, 0,06 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 5-(bromometil)-3-(fluorometil)isoxazol (7,0 mg, 0,04 mmol).

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



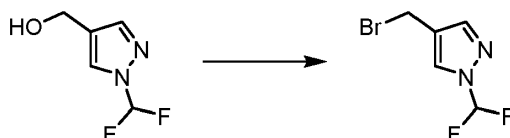
A una solución de ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,62 mmol) en DCM (4 ml) se añadió (diazometil)trimetilsilano (0,62 ml, 1,23 mmol, 2 M en hexano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido acético (0,2 ml) y la mezcla se evaporó conjuntamente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

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



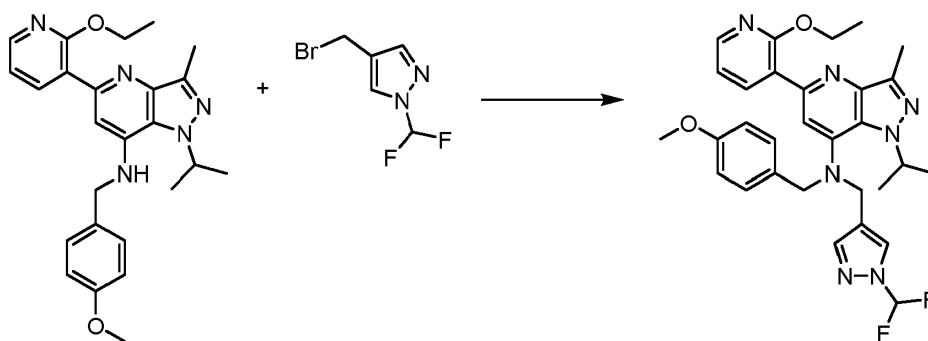
A una solución de 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (120 mg, 0,68 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 ml, 1,0 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió una solución medio saturada de tartarato de sodio y potasio (5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanol (101 mg, 0,68 mmol).

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



A una solución de 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanol (30 mg, 0,20 mmol) en MeCN (1,5 ml) se añadió trifenilfosfina (106 mg, 0,41 mmol), 2,6-lutidina (21,7 mg, 23,6 µl, 0,20 mmol) y CBr₄ (134 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra y se purifica directamente por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar 4-(bromometil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol (29 mg).

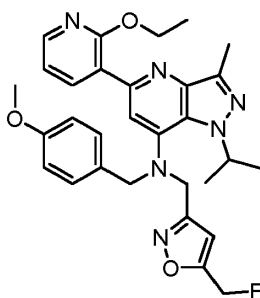
Preparación de N-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



A una suspensión de NaH (3,79 mg, 0,095 mmol, 60 % p/p) en THF (1 ml) a 0 °C se añadió 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (20,5 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos antes de añadir 4-(bromometil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol (10 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se dejó lentamente alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar N-((1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (23 mg, 0,04 mmol).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar:

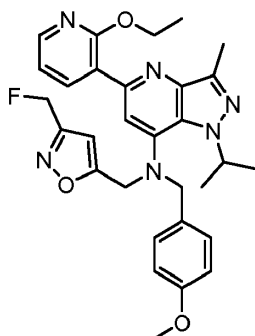
5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metil)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



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

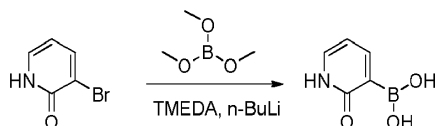
5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((3-(fluorometil)isoxazol-5-il)metil)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

b]piridin-7-amina



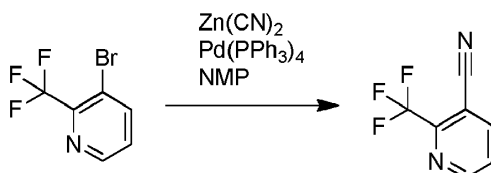
Preparado a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 5-(bromometil)-3-(fluorometil)isoxazol.

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



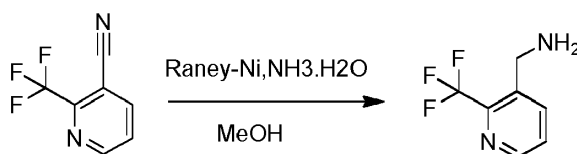
A una solución de 3-bromopiridin-2(1H)-ona (3,3 g, 19 mmol) en THF (200 ml) enfriada a -78°C , se añadió TMEDA (tetrametiletilendiamina) (6,6 g, 57 mmol) gota a gota durante 15 minutos seguidos de la adición de n-BuLi (en hexano, 2,5 M, 23 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -78°C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

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

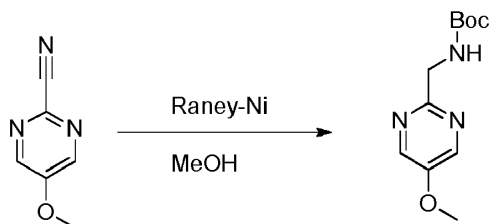


A 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina (1 g, 4,42 mmol) en NMP (10 ml) se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (572 mg, 4,87 mmol.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 g, 0,885 mmol), a continuación la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 1 hora mediante calentamiento por microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2) y las capas orgánicas se lavaron con agua (100 x 3 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 2-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo.

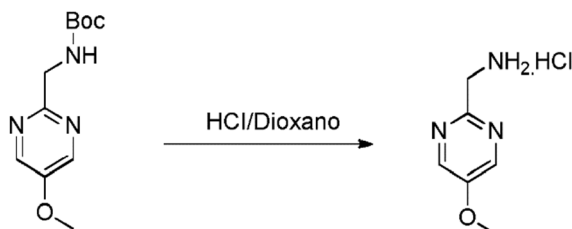
Preparación de 2-(trifluorometil)piridin-3-il)-metanamina.



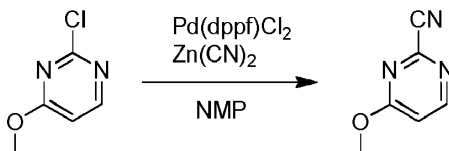
A una solución de Raney-Ni (50 mg, 0,581 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió 2-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (500 mg, 2,91 mmol) y NH_3 .agua (6 M, 5 ml), a continuación la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se añadió HCl (2 M, 2 ml) y agua (10 ml). La solución resultante se liofilizó. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

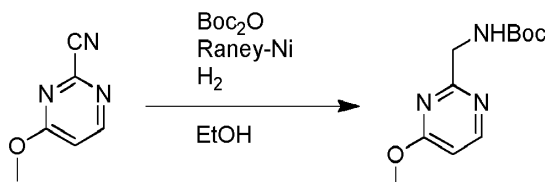
Se añadió una mezcla de 5-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,74 mmol) y Boc₂O (194 mg, 0,89 mmol) y MeOH (5 ml) a Raney-Ni (30 mg, 10 %), la reacción mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de H₂ (310 kPa [45 psi]). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 ml x 3), y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo) para dar ((5-metoxipirimidin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo.

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

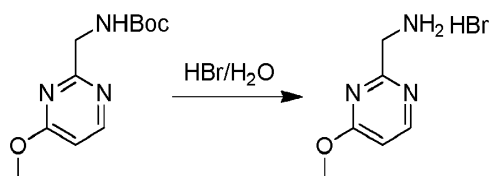
Una mezcla de ((5-metoxipirimidin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,42 mmol) y diclorometano (5 ml) y HCl/dioxano (4 M, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la solución se concentró al vacío para eliminar la fase orgánica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

Preparación de 4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo.

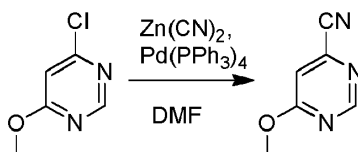
Se tomaron 2-cloro-4-metoxi-pirimidina (600 mg, 4,15 mmol) y Zn(CN)₂ (292 mg, 2,49 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (607 mg, 0,83 mmol) en un tubo de microondas en NMP (3 ml). El tubo sellado se calentó a 140 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y las capas orgánicas se lavaron con agua (20 x 3 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo.

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

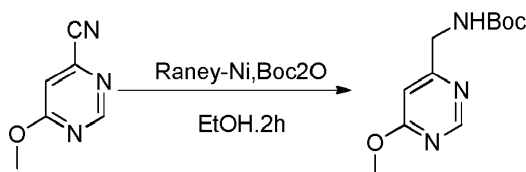
A una solución de Raney-Ni (25 mg, 0,296 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió 4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (200 mg, 1,48 mmol) y Boc₂O (355 mg, 1,63 mmol, 0,374 ml) bajo N₂, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (310 kPa [45 psi]) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar *N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]carbamato de *tert*-butilo.

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

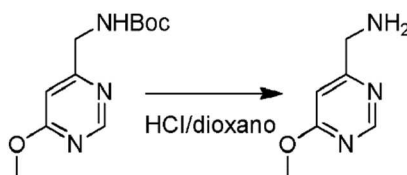
Una solución de *N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,418 mmol) en HBr/agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación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

Preparación de 6-metoxipirimidina-4-carbonitrilo.

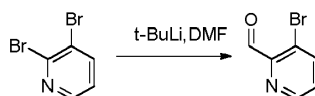
A una solución de 4-cloro-6-metoxi-pirimidina (1 g, 6,92 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (2 g, 1,38 mmol) y Zn(CN)₂ (487 mg, 4,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (100 ml x 3) y las capas orgánicas se lavaron con agua (100 x 3 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 6-metoxipirimidina-4-carbonitrilo.

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

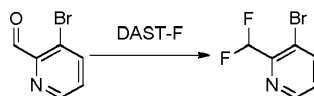
A una solución de Raney-Ni (25 mg, 0,296 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió 6-metoxipirimidina-4-carbonitrilo (200 mg, 1,48 mmol) y Boc₂O (355 mg, 1,63 mmol, 0,374 ml), a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (310 kPa [45 psi]) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH (20 ml x 2), el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar *N*-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo.

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

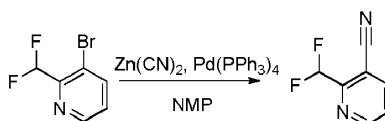
Una solución de *N*-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (240 mg, 1,00 mmol) en HCl/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación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

Preparación de 3-bromopicolinaldehído

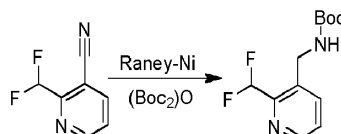
A una solución de 2,3-dibromopiridina (5 g, 21,11 mmol) en tolueno (50 ml), se añadió *t*-BuLi (1,3 M, 19,50 ml) gota a gota a -78 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió DMF (1,9 g, 25,33 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a 78 °C durante otras 2 horas. La solución se desactivó con NH₄Cl (ac. 1 ml) a -78 °C, y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar 3-bromopicolinaldehído.

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

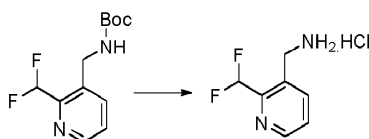
A una solución de 3-bromopicolinaldehído (1,3 g, 6,99 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (2,25 g, 13,98 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas bajo N₂. La solución se desactivó con NaHCO₃ (ac. 15 ml) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 1), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0, 10/1) para proporcionar 3-bromo-2-(difluorometil)piridina

Preparación de 2-(difluorometil)nicotinonitrilo

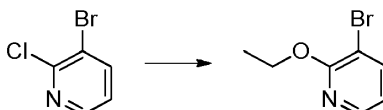
A una mezcla de 3-bromo-2-(difluorometil)piridina (600 mg, 2,88 mmol) y Zn(CN)₂ (373 mg, 3,17 mmol) en NMP (10 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (333 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó por microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml x 3) y salmuera (15 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0, 2/1) para proporcionar 2-(difluorometil)nicotinonitrilo.

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

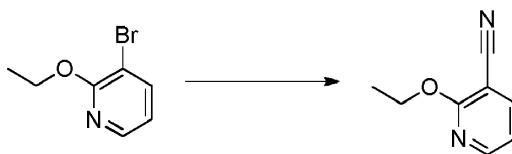
Una mezcla de 2-(difluorometil)nicotinonitrilo (0,4 g, 2,60 mmol), (Boc)₂O (680 mg, 3,11 mmol) y Raney-Ni (22 mg, 0,26 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a 30 °C durante 2 horas bajo H₂ (276 kPa [40 psi]). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0, 3/1) para dar ((2-(difluorometil)piridin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo.

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

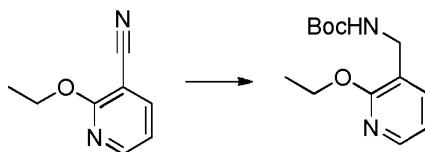
A una solución de ((2-(difluorometil)piridin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,6 g, 2,32 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato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

Preparación de 3-bromo-2-etoxipiridina.

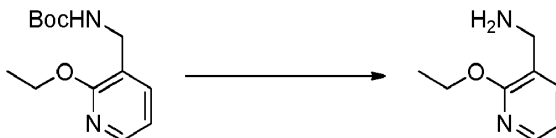
A una mezcla de 3-bromo-2-cloropiridina (200 mg, 1 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió *t*-BuOK (233 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida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

Preparación de 2-etoxinicotinonitrilo.

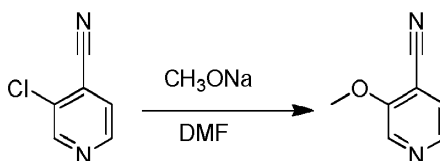
A una solución de 3-bromo-2-etoxipiridina (350 mg, 1,7 mmol) en NMP (2 ml) se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (244 mg, 2,1 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (127 mg, 0,17 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se calentó a 140 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla se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

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

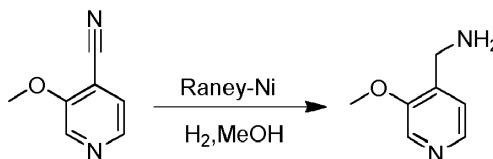
A una solución de Raney-Ni (24 mg, 0,28 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió 2-etoxinicotinonitrilo (210 mg, 1,4 mmol) y Boc_2O (371 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (310 kPa [45 psi]) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH (20 ml x 2), a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ((2-etoxipiridin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo.

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

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

Preparación de 3-metoxipiridina-4-carbonitrilo

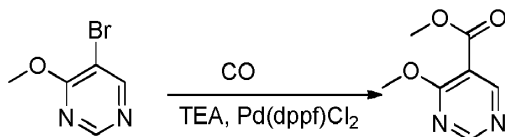
Se disolvió 3-cloropiridina-4-carbonitrilo (250 mg, 1,80 mmol) en DMF (5 ml) y se enfrió a temperatura de baño de hielo. Se añadió lentamente CH_3ONa (194,95 mg, 3,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2 . Se añadió agua (20 ml) y acetato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

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

Una mezcla de 3-metoxipiridina-4-carbonitrilo (200 mg, 1,49 mmol), NH_3 en agua (314 mg, 2,24 mmol, 25 %) y Ni Raney (30 mg) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de H_2 (310 kPa [45 psi]). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 ml x 3). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 1 M (30 ml) y la solución se liofilizó para dar clorhidrato de (3-metoxi-4-piridil)metanamina (296 mg). Una mezcla de clorhidrato de (3-metoxi-4-piridil)metanamina (100 mg,

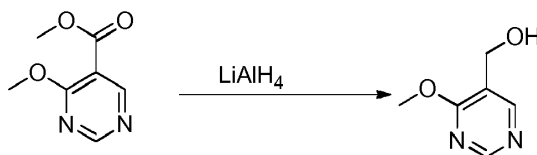
0,57 mmol), Ambersep 900(OH) y resina de intercambio de hierro (150 mg) en MeCN (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora. El papel indicador universal mostró que el pH de la solución era de 9~10. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la resina y el filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (3-metoxi-4-piridil)metanamina.

5 Preparación de 4-metoxipirimidina-5-carboxilato de metilo



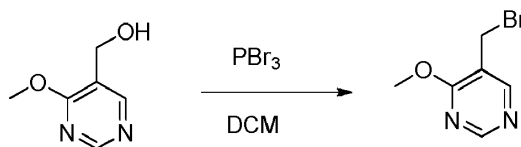
A una solución de 5-bromo-4-metoxipirimidina (1 g, 5,29 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió trietilamina (1,07 g, 10,58 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (774 mg, 1,06 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con CO varias veces. La mezcla se calentó a 80 °C bajo CO (345 kPa [50 psi]) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 4-metoxipirimidina-5-carboxilato de metilo.

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



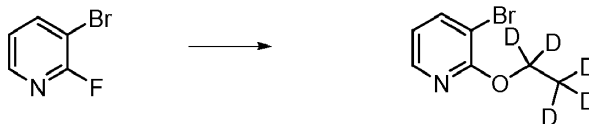
A una solución de 4-metoxipirimidina-5-carboxilato de metilo (250 mg, 1,49 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiAlH₄ (169 mg, 4,46 mmol) a -40 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 0,5 hora. Se añadió agua (0,5 ml) y NaOH al 15 % (0,5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar (4-metoxipirimidin-5-il)metanol.

Preparación de 5-(bromometil)-4-metoxipirimidina



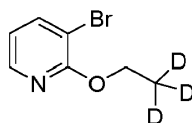
A una solución de (4-metoxipirimidin-5-il)metanol (50 mg, 0,36 mmol) en diclorometano seco (2 mL) se añadió PBr₃ (144 mg, 0,53 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 hora. La mezcla se concentró y se añadió agua con hielo (5 g). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 5-(bromometil)-4-metoxipirimidina (70 mg, producto bruto).

Preparación of 3-bromo-2-(etoxi-d₅)piridina

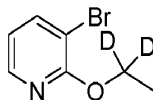


Se suspendió NaH (dispersión al 60 % en aceite) (227 mg, 5,68 mmol) en THF (13 ml) y se enfrió a la temperatura del baño de hielo. Una solución de etanol-d₅ (296 mg, 5,68 mmol) en THF (1,2 ml) se añadió gota a gota. La suspensión resultante se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 10 minutos, después de lo cual se retiró el baño de enfriamiento y la agitación continuó durante 0,5 horas. La mezcla resultante se volvió a enfriar a la temperatura del baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-2-fluoropiridina (500 mg, 2,84 mmol) en THF (1,2 ml). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura de baño de hielo, se retiró el enfriamiento y se continuó agitando durante 45 minutos más a temperatura ambiente, después de lo cual se insertó un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a 65 °C durante 10 horas. La mezcla se volvió a enfriar a la temperatura del baño de hielo y se inactivó con unas gotas de agua. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 3-bromo-2-(etoxi-d₅)piridina.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

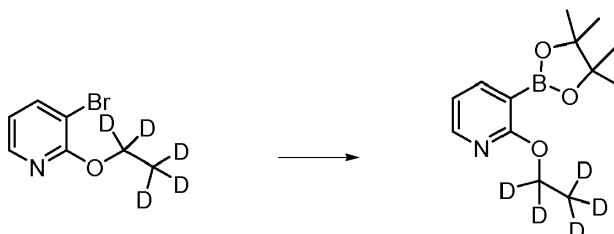


3-bromo-2-(etoxi-2,2,2-d₃)piridina preparado a partir de 3-bromo-2-fluoropiridina y etanol-2,2,2-d₃.



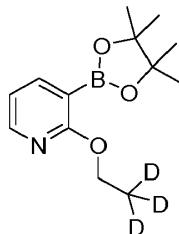
3-bromo-2-(etoxi-1,1-d₂)piridina preparado a partir de 3-bromo-2-fluoropiridina y etanol (1,1-d₂).

5 Preparación de 2-(etoxi-d₅)-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2il)piridina

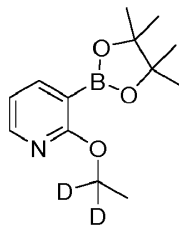


Una suspensión de 3-bromo-2-(etoxi-d₅)piridina (152 mg, 0,73 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (242 mg, 0,95 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (120 mg, 0,15 mmol) y KOAc (216 mg, 2,20 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través de la suspensión durante aprox. 3 minutos después de lo cual se calentó a 110 °C durante 4,5 horas. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite que se enjuagó con acetato de etilo (2 x 10 ml). La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se llevó a acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución de heptano a acetato de etilo) suministró 2-(etoxi-d₅)-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2il)piridina.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

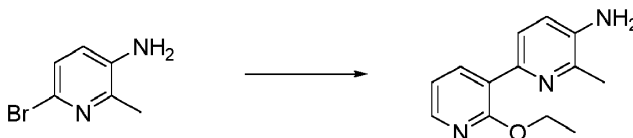


2-(etoxi-2,2,2-d₃)-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2il)piridina preparada a partir de 3-bromo-2-(etoxi-2,2,2-d₃)piridina.



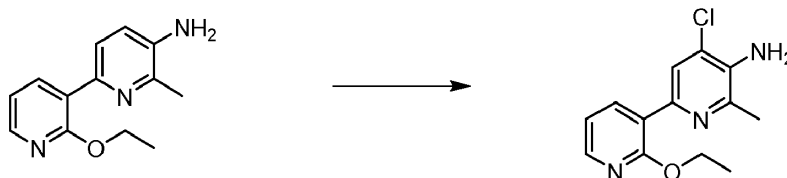
2-(etoxi-1,1-d₂)-3-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2il)piridina preparada a partir de 3-bromo-2-(etoxi-1,1-d₂)piridina.

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



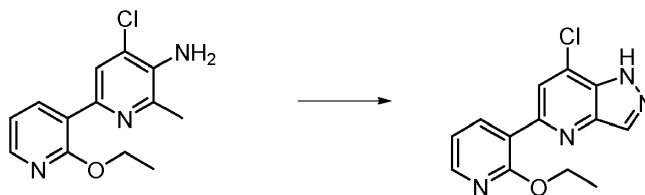
Se burbujeó N₂ a través de una mezcla de 6-bromo-2-metilpiridin-3-amina (2,5 g, 13,4 mmol), 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (5,0 g, 20,1 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,18 g, 2,67 mmol) y carbonato de potasio (3,69 g, 26,7 mmol) en 1,4-dioxano (126 ml) y agua (12 ml) durante 10 minutos. Se insertó un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 2,5 horas bajo una atmósfera inerte, después de lo cual se eliminó la mayor parte del disolvente al vacío. El residuo obtenido se llevó a acetato de etilo (150 ml) y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite que se enjuagó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La concentración y purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con heptano a heptano/diclorometano (1:1) a heptano/diclorometano/acetato de etilo (1:1:1,5)) suministró 2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina.

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



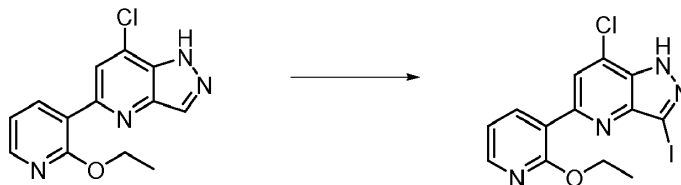
Una solución de 2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina (7,40 g, 22,6 mmol) y N-cloro succinimida (3,77 g, 28,2 mmol) en NMP (104 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo una atmósfera inerte. Un condensador de reflujo se insertó y la solución se calentó a 80 °C durante 3,5 horas después de lo cual se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 200 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 4-cloro-2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina.

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

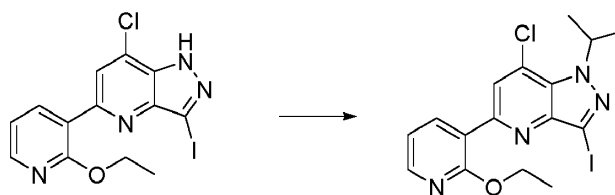


Una suspensión de 4-cloro-2'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-amina (4,01 g, 12,2 mmol) y acetato de potasio (2,98 g, 30,4 mmol) en tolueno (84 ml) y ácido acético (28 ml) se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 5 minutos bajo una atmósfera inerte. Se añadió nitrito de isopentilo (2,71 g, 23,11 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar a la temperatura del baño de hielo durante 10 minutos, se insertó un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a 35 °C durante 2,5 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo (350 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 250 ml), salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.

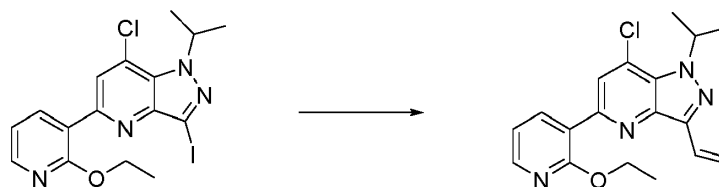
Preparación de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



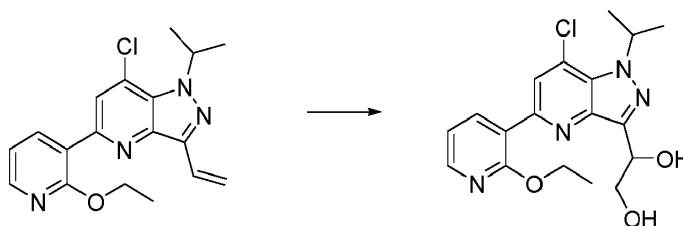
Una solución de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,0 g, 3,64 mmol) y N-yodo succinimida (1,11 g, 4,91 mmol) en DMF (50,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo una atmósfera inerte, después de lo cual se insertó un condensador de reflujo y la agitación continuó a 35 °C durante 11 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo (350 ml) y se lavó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (100 ml), NaHCO₃ acuoso 1/2 saturado (2 x 150 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina que se utilizó sin purificación adicional.

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

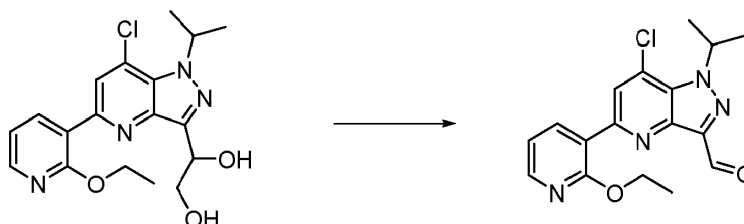
Se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,59 g, 7,86 mmol) en THF (3,0 ml) a una solución helada de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,0 g, 2,25 mmol), isopropanol (0,60 ml, 7,86 mmol) y trifenilfosfina (2,06 g, 7,86 mmol) en THF (25 ml) bajo una atmósfera inerte. Después de agitar a la temperatura del baño de hielo durante 0,5 horas, se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente y la agitación continuó durante 4,5 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución de heptano a acetato de etilo) suministró 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.

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

Se burbujeó N₂ a través de una suspensión de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (10 mg, 0,023 mmol), tributil(vinil)estannano (9,9 µl, 0,034 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4 mg, 5,7 µmol) en 1,4-dioxano (0,30 ml) durante 2 minutos. La mezcla se agitó a 105 °C durante 6,5 horas, después de lo cual se añadió más tributil(vinil)estannano (5,0 µl, 0,017 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (1,6 mg, 2,3 µmol) y 1,4-dioxano (0,15 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando N₂ durante 2 minutos y se recalentó a 105 °C durante 5 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). La concentración al vacío suministró un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución de heptano a acetato de etilo) para suministrar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-vinil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.

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

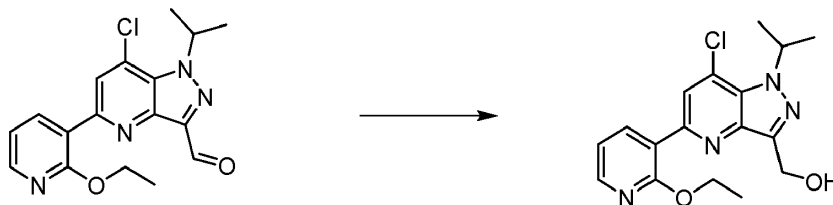
Una mezcla de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-vinil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (10 mg, 0,03 mmol), tetraóxido de osmio (como un 2,5 % en peso en 2-metil-2-propanol) (37 µl, 2,9 µmol), N-metilmorfolina (como una solución acuosa al 50 %) (14 mg, 0,06 mmol) en THF (0,29 ml) y agua (0,10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se desactivó a temperatura ambiente con solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ (0,2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, se diluyó con salmuera (0,3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 1-(7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)etano-1,2-diol bruto, que se usó sin purificación adicional.

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

Una mezcla de 1-(7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)etano-1,2-diol (9,0 mg,

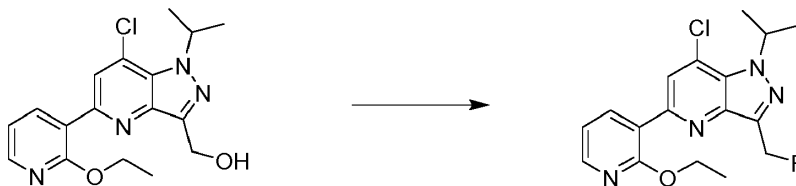
0,024 mmol) y peryodato de sodio (7,7 mg, 0,04 mmol) en THF (0,25 ml) y agua (55 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, después de lo cual se añadió peryodato de sodio (10,0 mg, 0,05 mmol) y 3 gotas de agua. Después de agitar durante 15 minutos más, la suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se agitó durante 3 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite que se enjuagó con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-carbaldehído que se usó sin purificación adicional.

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



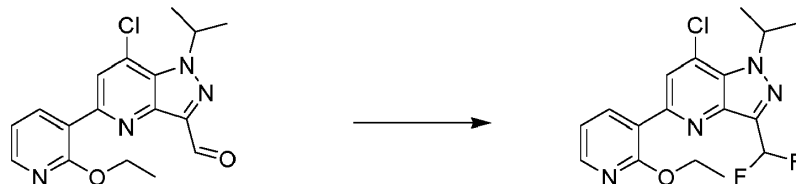
Se añadió NaBH_4 (2,0 mg, 0,05 mmol) a una solución enfriada con hielo de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-carbaldehído (4,0 mg, 0,01 mmol) en metanol (0,1 ml) bajo una atmósfera inerte. Después de agitar durante 5 minutos a la temperatura del baño de hielo, la solución resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y la agitación continuó durante 1 hora. Se volvió a enfriar a la temperatura del baño de hielo y se desactivó con unas pocas gotas de agua. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)metanol.

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



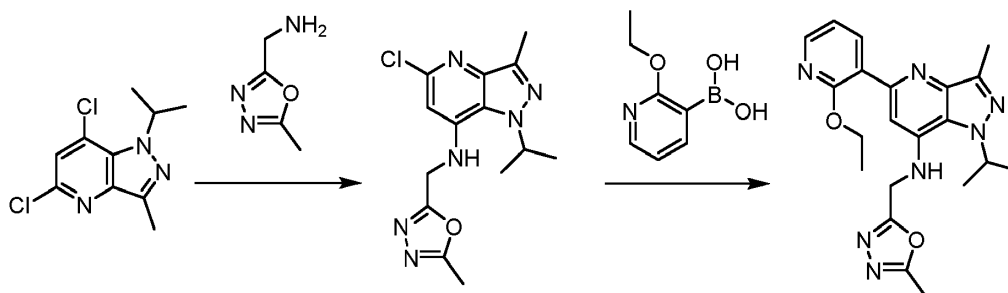
Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (5 μ l, 0,04 mmol) a una solución enfriada con hielo de (7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)metanol (4,0 mg, 0,01 mmol) en CHCl_3 (0,2 ml). El vial de reacción se tapó y la solución se agitó a 0 °C durante 5 minutos, después de lo cual se retiró el baño de enfriamiento y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 15 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.

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



Una solución de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-carbaldehído (5,0 mg, 0,01 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (10 μ l, 0,08 mmol) en diclorometano (0,15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas, bajo una atmósfera inerte. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 7-cloro-3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina.

COMPUESTOS DE LA INVENCION

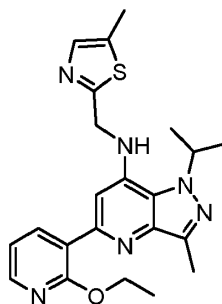
Ejemplo 1: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

A una solución de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (100 mg, 0,41 mmol) en NMP (2 ml) se añadió CsF (187 mg, 1,23 mmol, 45 μ l) y clorhidrato de (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanamina (74 mg, 0,49 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por HPLC preparativa para dar 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg).

A una solución de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg, 70 μ mol) y ácido (2-etoxipiridin-3-il)borónico (21 mg, 0,13 mmol) en dioxano (2 mL) y H₂O (0,7 mL) se añadió Cs₂CO₃ (57 mg, 175 μ mol) y Pd(1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)Cl₂ (10 mg, 14 μ mol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 minutos, a continuación se agitó a 100 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por TLC preparativa con diclorometano:metanol = 20:1 dos veces, y a continuación el producto bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (6,1 mg).

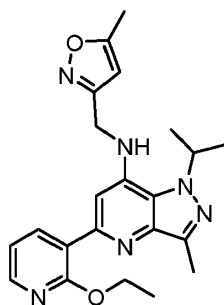
RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05- 7,02 (m, 1 H), 5,27 (brs, 1 H), 4,96-4,90 (m, 1 H), 4,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 408,2 (MH⁺);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

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar:

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

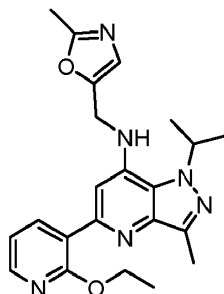
Preparado a partir de diclorhidrato de (5-metiltiazol-2-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

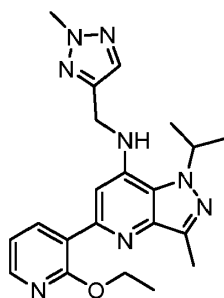
Preparado a partir de (5-metilisoxazol-3-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

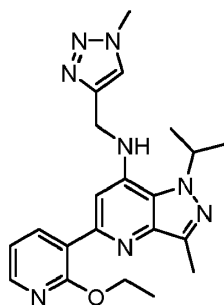
Preparado a partir de (2-metiloxazol-5-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

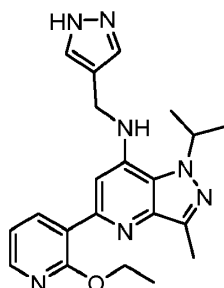
Preparado a partir de (2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

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

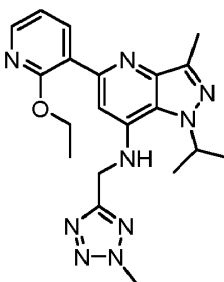
5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,18 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,25 (t, *J* =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

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

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

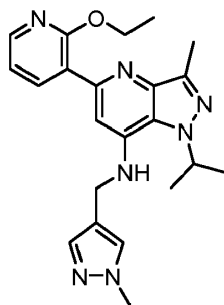
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 4,76 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (brds, 1H), 4,46 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH⁺); *t*_R = 0,50 minutos (procedimiento D).

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

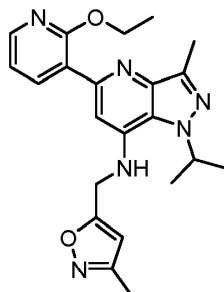
Preparado a partir de (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

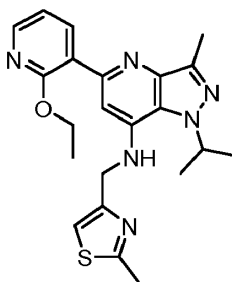
Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

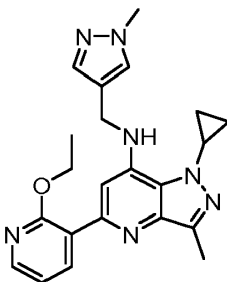
Preparado a partir de (3-metilisoxazol-5-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

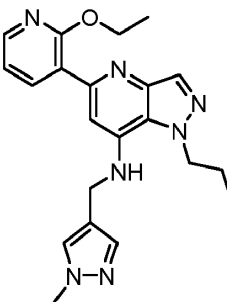
Preparado a partir de (2-metiltiazol-4-il)metanamina y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,26 (dd, *J*₁ = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH⁺); t_R = 1,90 minutos (procedimiento A).

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

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

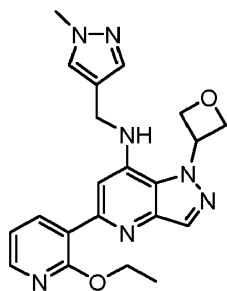
5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 - 8,23 (m, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,64 (brs, 1H), 4,50-4,45 (m, 2H), 4,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72 - 3,70 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,46 - 1,38 (m, 5H), 1,16 - 1,11 (m, 2H). LC-MS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

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

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

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

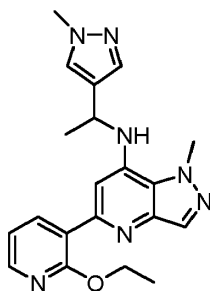
15 **Example 14: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina**



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

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

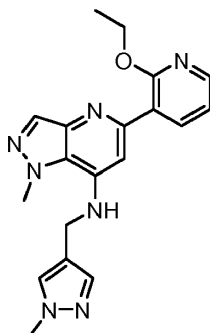
Ejemplo 15: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (racémico);



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

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

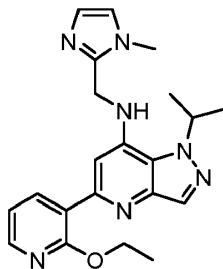
Ejemplo 16: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



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

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

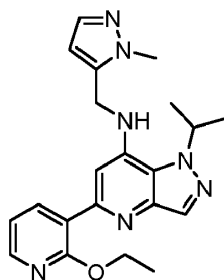
Ejemplo 17: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



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

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

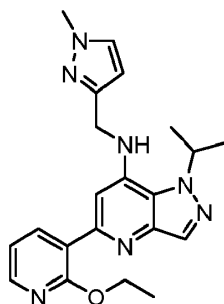
Ejemplo 18: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il) metil)-1*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



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

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

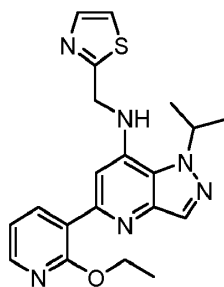
Ejemplo 19: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il) metil)-1*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



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

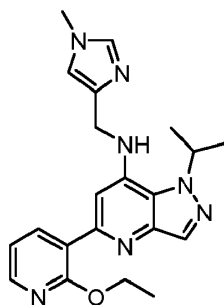
10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,19 - 8,13 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,27 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH⁺); *t*_R = 0,54 minutos (procedimiento D).

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



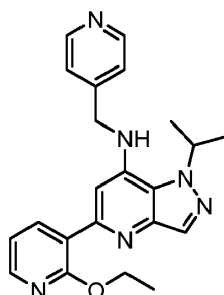
Preparado a partir de clorhidrato de tiazol-2-ilmetanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz). δ 8,18-8,13 (m, 3H), 7,78 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 6,9, 5,4 Hz, 1H), 5,32 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 395 (MH⁺); *t*_R = 0,54 minutos (procedimiento D).

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

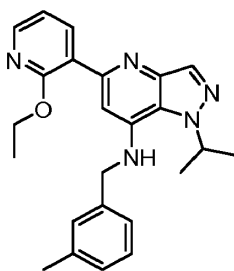
Preparado a partir de (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,19 - 8,13 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,76 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,25 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH⁺); *t*_R = 0,39 minutos (procedimiento D).

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

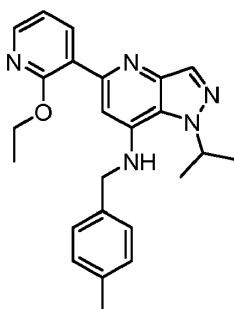
Preparado a partir de piridin-4-ilmetanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

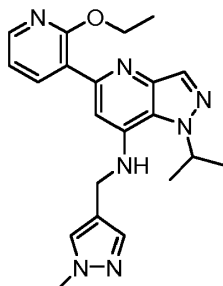
Preparado a partir de clorhidrato de *m*-tolilmetanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,22- 8,17 (m, 3H), 7,33- 7,19 (m, 5H), 7,03- 7,00 (m, 1H), 4,89 - 4,86 (m, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 402,1 (MH⁺); *t*_R = 2,57 minutos (procedimiento F).

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

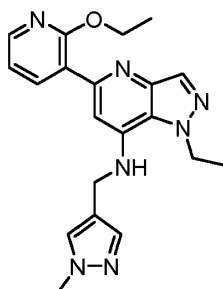
Preparado a partir de *p*-tolilmetanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

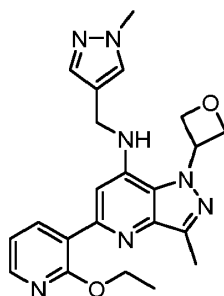
Preparado a partir de diclorhidrato de (1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-isopropil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,22-8,16 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 392,2 (MH⁺); t_R = 1,86 minutos (procedimiento C).

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

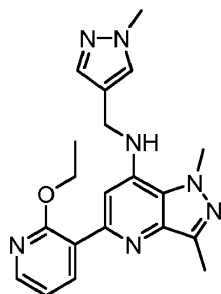
Preparado a partir de (1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-etil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

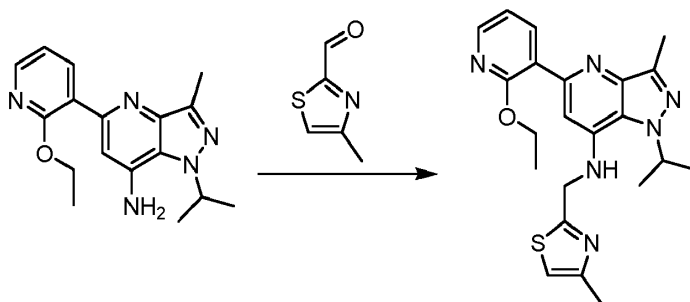
Preparado a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

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

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

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

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,63 (brs, 1H), 4,47 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,38 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 378,2 (MH⁺); *t*_R = 1,93 minutos (procedimiento B).

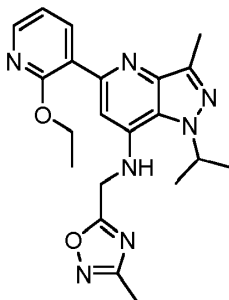
Ejemplo 29: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiloxazol-2-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

A una solución de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg, 0,16 mmol) en THF (3 ml) se añadió Ti (*i*-PrO)₄ (91 mg, 0,32 mmol, 95 μl) y 4-metiloxazol-2-carbaldehído (41 mg, 0,32 mmol, 35 μl). La mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió NaBH₄ (30 mg, 0,80 mmol) a la mezcla lentamente y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió agua (2 ml) para desactivar la reacción, la mezcla resultante se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (20 ml x 2). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:1) seguido de purificación por HPLC preparativa para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiloxazol-2-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (14 mg).

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

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar:

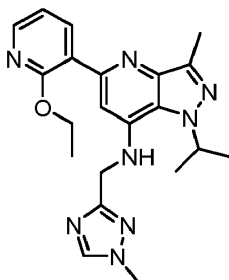
Ejemplo 30: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



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

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,95 (brs, 1H), 4,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 408,2 (MH⁺); *t_R* = 2,31 minutos (procedimiento B).

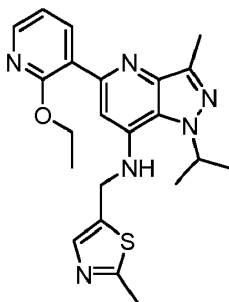
Ejemplo 31: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



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

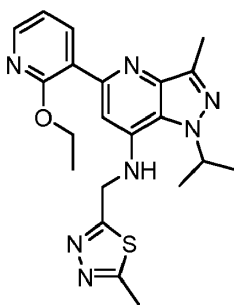
RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,50 (brs, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH⁺); *t_R* = 1,87 minutos (procedimiento C).

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



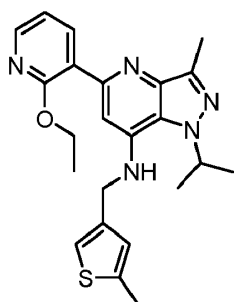
Preparado a partir de 2-metiltiazol-5-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina.

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

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

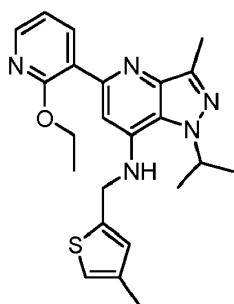
Preparado a partir de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

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

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

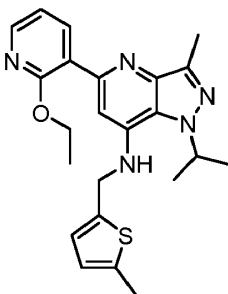
10 Preparado a partir de 5-metiltiofeno-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

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

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

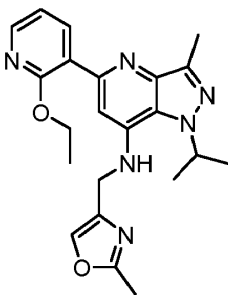
15 Preparado a partir de 4-metiltiofeno-2-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

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

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

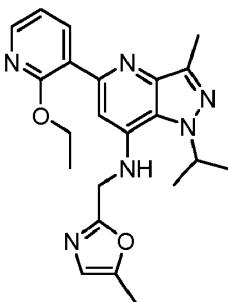
Preparado a partir de 5-metiltiofeno-2-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28-8,25 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,67-6,66 (s, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,72 (brs, 1H), 4,63-4,62 (m, 2H), 4,48 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 422 (MH⁺); *t*_R = 1,78 minutos (procedimiento I).

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

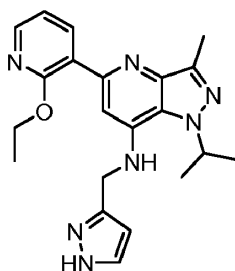
Preparado a partir de 2-metiloxazol-4-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

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

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

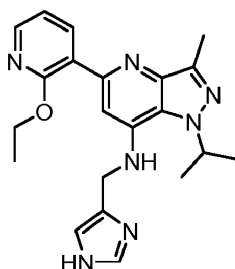
Preparado a partir de 5-metiloxazol-2-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

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

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

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

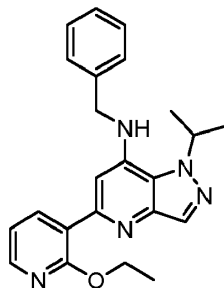
5 RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,25-8,23 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,31 (brs, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,41 (t, *J*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

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

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

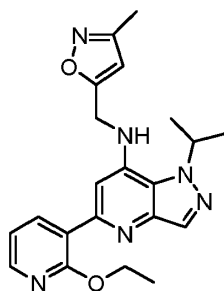
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,24-8,22 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 5,27 (brs, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH⁺); t_R = 1,52 minutos (procedimiento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

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



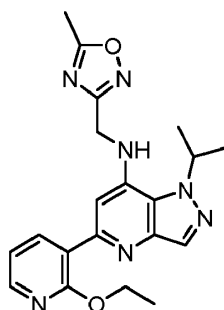
Preparado a partir de benzaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

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

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

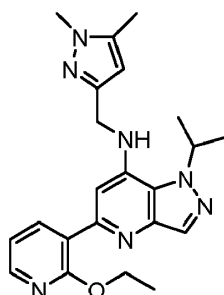
Preparado a partir de 3-metilisoxazol-5-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

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

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

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

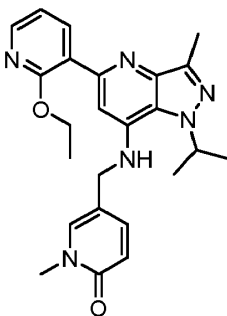
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,20 - 8,10 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,26 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 394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

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

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

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

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

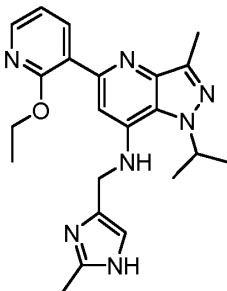


Preparado a partir de 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

5

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

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



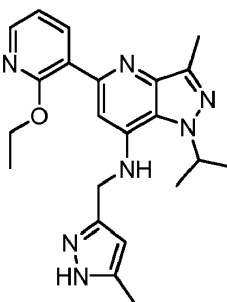
10

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

15

RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,25-8,23 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,19 (brs, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH⁺); *t*_R = 1,60 min. (procedimiento C).

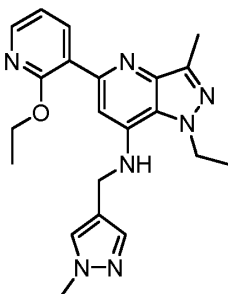
Ejemplo 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



20

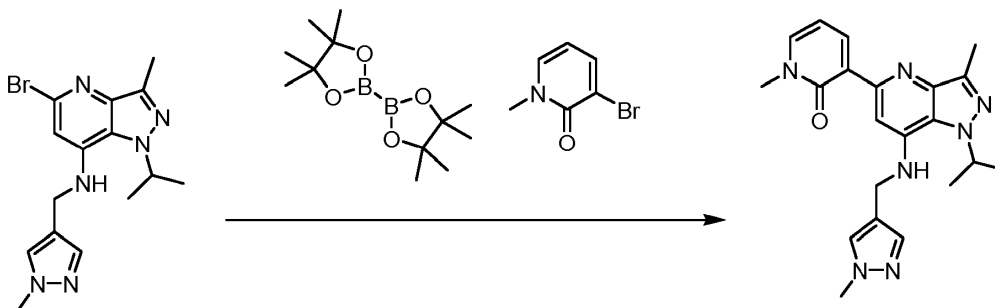
Preparado a partir de 5-metil-1*H*-pirazol-3-carbaldehído y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

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

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

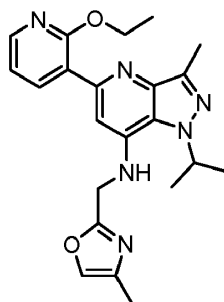
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1 a partir de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y 5,7-dibromo-1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,53 (brs, 1H), 4,50-4,45 (m, 4H), 4,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH⁺); *t_R* = 1,72 min (Procedimiento F).

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

Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-7-amina (60 mg, 0,17 mmol), 3-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (62 mg, 0,33 mmol), dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (24 mg, 33 mmol), Cs₂CO₃ (108 mg, 0,33 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (84 mg, 0,33 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. A continuación se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,45-8,42 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 1 H), 6,43-6,41 (m, 1 H), 4,84-4,82 (m, 1 H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 392,1 (MH⁺); *t_R* = 1,76 min. (procedimiento B).

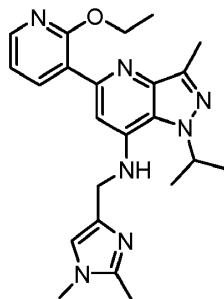
Ejemplo 50: 2,2,2 trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-metiloxazol-2-carbaldehído.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,37 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,64 (bds, 1H), 5,29 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,0 Hz,

2H), 2,54 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,4 (MH^+); $t_R = 0,52$ minutos (procedimiento E).

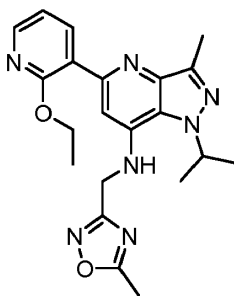
Ejemplo 51: 2,2,2 trifluoroacetato de *N*-((1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,2-dimetilimidazol-4-carbaldehído.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,66 (bds, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,36 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,4 (MH^+); $t_R = 0,33$ minutos (procedimiento E).

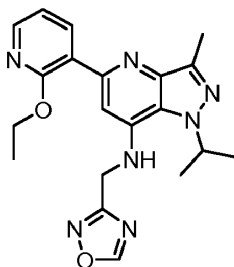
Ejemplo 52: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído.

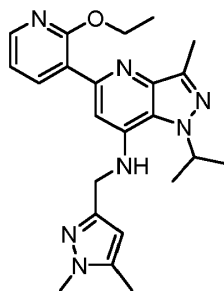
RMN 1H (cloroformo- d , 400 MHz) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,23 (brs, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,52-4,47 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408,4 (MH^+); $t_R = 0,49$ minutos (procedimiento E).

Ejemplo 53: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



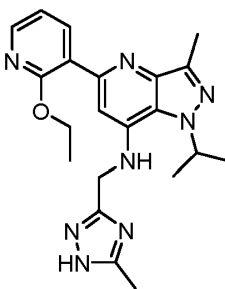
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído.

RMN 1H (Cloroformo- d , 400 MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,25 (brs, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,52-4,47 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394,4 (MH^+); $t_R = 0,47$ minutos (procedimiento E).

Ejemplo 54: *N*[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

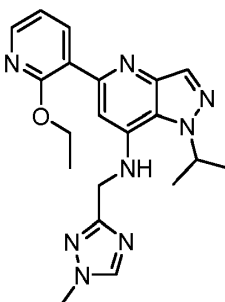
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,5-dimetilimidazol-3-carbaldehído.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,29 (brs, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420,4 (MH⁺); *t_R* = 0,53 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 55: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*[(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

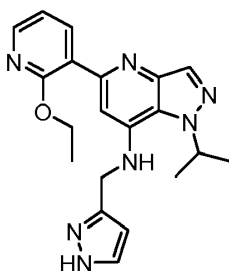
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,23 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 5,70 (brs, 1H), 5,00 (brs, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH⁺); *t_R* = 1,86 minutos (procedimiento C).

Ejemplo 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

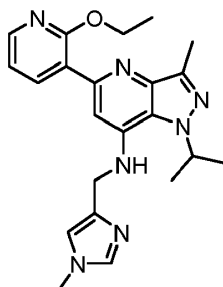
20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-metil-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,24-8,17 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,61 (brs, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 393,4 (MH⁺); *t_R* = 0,41 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

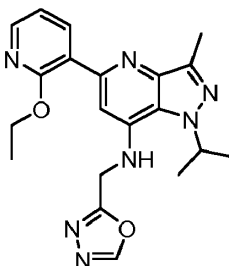
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

5 RMN ¹H NMR (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,23 - 8,17 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,46 (brs, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 378,3 (MH⁺); *t*_R = 0,43 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 58: 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

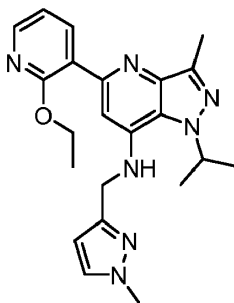
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanamina.

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,99 (s, 1H), 8,55 (bds, 1H), 8,39 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,29 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,4 (MH⁺); *t*_R = 0,34 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 59: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

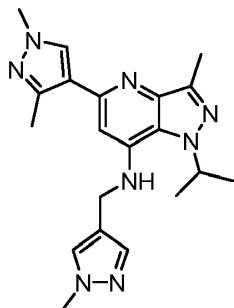
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y bromhidrato de (1,3,4-oxadiazol-2-il)-metanamina.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,42-8,37 (m, 2H), 8,24-8,22 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 394,3 (MH⁺); *t*_R = 0,61 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 60: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

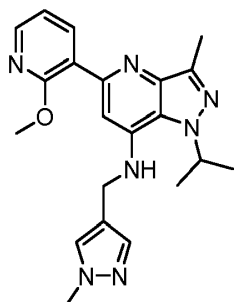
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanamina.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,25 (brs, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,4 (MH⁺); *t_R* = 0,50 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 61: 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

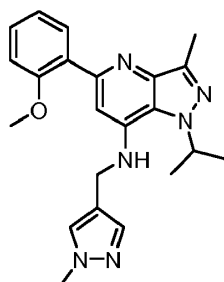
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo.

15 RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1 H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,74-4,67 (m, 1 H), 4,54 (brs, 1 H), 4,37 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,56 (d, 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 379,4 (MH⁺); *t_R* = 0,38 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 62: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

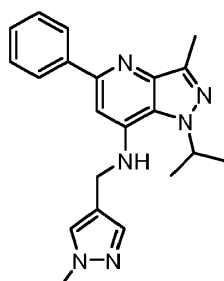
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-metoxi-3-piridil)borónico.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,21 - 8,17 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,57 (brs, 1H), 4,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 392,4 (MH⁺); *t_R* = 0,43 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 63: 1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

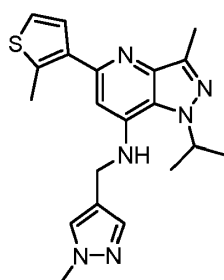
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-metoxifenil)borónico.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,74 (dd, *J* = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,53 (brs, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 391,1 (MH⁺); *t_R* = 0,47 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 64: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

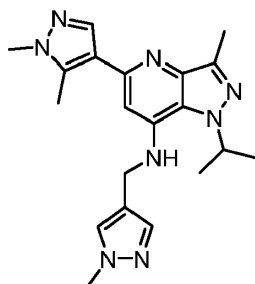
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido fenilborónico.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,00-7,99 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 361,3 (MH⁺); *t_R* = 0,45 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 65: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

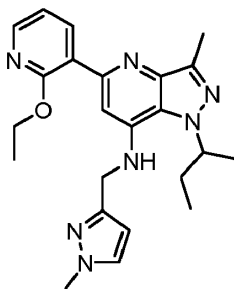
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,60 (brs, 1H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,57 (brs, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 381,0 (MH⁺); *t_R* = 2,06 minutos (procedimiento F).

Ejemplo 66: 5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

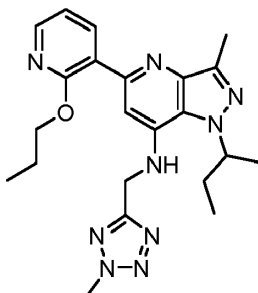
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-cloro-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,74 (s, 1 H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (s, 1 H), 6,57 (brs, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,13-5,07 (m, 1 H), 4,38 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379,4 (MH⁺); t_R = 0,38 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 67: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2

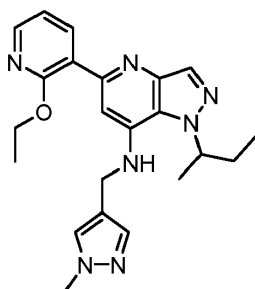
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanamina.

15 RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,27 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,24 (brs, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420,1 (MH⁺); t_R = 1,87 (procedimiento A).

Ejemplo 68: 3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2

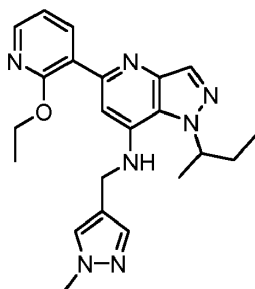
20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metanamina.

25 NMR ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,27 (dd, J = 7,50, 1,98 Hz, 1H) 8,19 (dd, J = 5,07, 1,98 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,03 (dd, J = 7,39, 4,96 Hz, 1H) 5,29 (s, 1H) 4,78 (d, J = 5,07 Hz, 2H) 4,61 - 4,68 (m, 1H) 4,37 - 4,41 (m, 5H) 2,66 (s, 3H) 2,18 (s, 1H) 1,80 - 1,96 (m, 3H) 1,65 (d, J = 6,62 Hz, 3H) 1,06 (t, J = 7,39 Hz, 3H) 0,92 (t, J = 7,39 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 436,1 (MH⁺); t_R = 1,97 (procedimiento A).

Ejemplo 69: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1

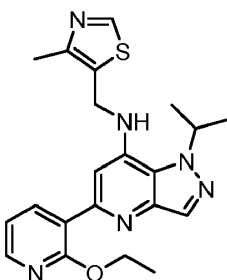
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,18-8,14 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: *t*_R = 4,72 min, ee% = 97,51. LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH⁺); *t*_R = 2,09 (procedimiento A).

Ejemplo 70: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

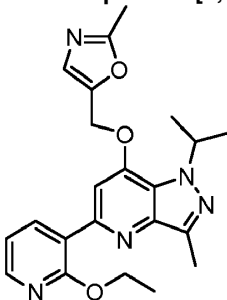
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,17-8,14 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,74-6,71 (m, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: *t*_R = 4,48 min, ee% = 95,47. LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH⁺); *t*_R = 2,01 (procedimiento A).

Ejemplo 71: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

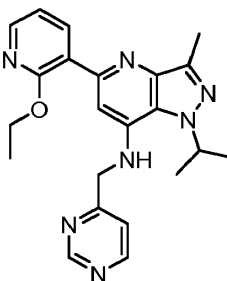
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y diclorhidrato de (4-metiltiazol-5-il)metanamina.

25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,3, 4,7 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,26 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 409,5 (MH⁺); *t*_R = 0,51 (procedimiento D).

Ejemplo 72: 5-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]oximetil]-2-metil-oxazol

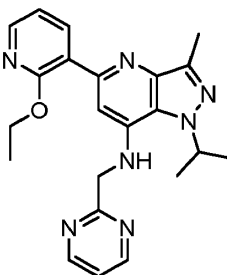
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y (2-metiloxazol-5-il)metanol.

5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,24 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,11 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,45 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 408,6 (MH⁺); *t*_R = 0,64 (procedimiento D).

Ejemplo 73: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

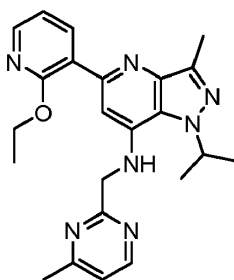
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y pirimidin-4-ilmetanamina.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*,) δ 9,28 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,27 (brd, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,19 (brd, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,45 (brs, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 5,0, 6,9 Hz, 1H), 6,30 (br s débiles, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 404,1 (MH⁺); *t*_R = 1,89 (procedimiento C).

Ejemplo 74: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

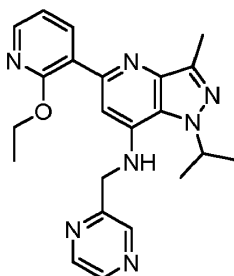
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y pirimidin-2-ilmetanamina.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,28 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 6,45 (brs, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 404 (MH⁺); *t*_R = 2,20 (procedimiento B).

Ejemplo 75: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

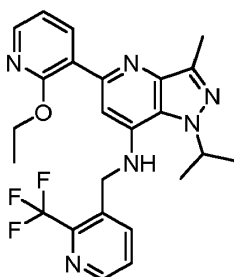
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (4-metilpirimidin-2-il)metanamina.

5 RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 7,2 Hz, 1H), 6,57 (brs, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 418,1 (MH⁺); *t_R* = 2,2 (procedimiento C).

Ejemplo 76: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

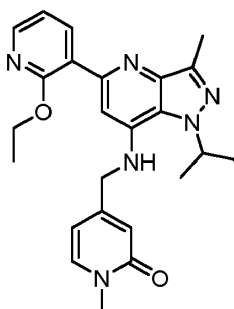
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y pirazin-2-ilmetanamina.

15 RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,10 (brs, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,7 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 404,1 (MH⁺); *t_R* = 2,19 (procedimiento B).

Ejemplo 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

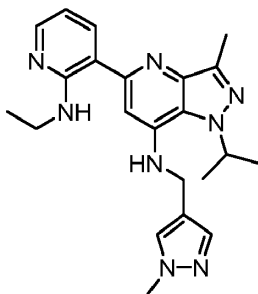
20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,67-8,66 (m, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 4H), 4,34-4,29 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 471 (MH⁺); *t_R* = 2,1 (procedimiento A).

Ejemplo 78: 4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona

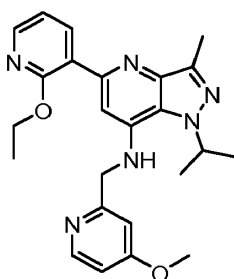
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y 4-(aminometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona.

5 RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,23 (dd, *J* = 1,6, 5,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t_R* = 1,88 (procedimiento B).

Ejemplo 79: 5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y *N*-etil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina.

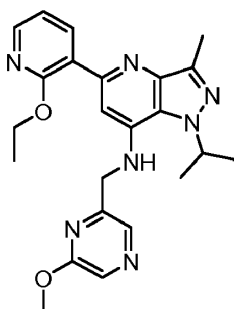
15 RMN ¹H (Cloroformo-d, 600 MHz) δ 9,34 - 9,27 (m, 1H), 8,16 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (dd, *J* = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 4,72 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,57 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,57 (qd, *J* = 7,2, 4,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 405,6 (MH⁺); *t_R* = 0,45 minutos (procedimiento D)

Ejemplo 81: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (4-metoxipiridin-2-il)metanamina.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 6,8 Hz, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 6,54-6,49 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 1,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t_R* = 2,32 (procedimiento B).

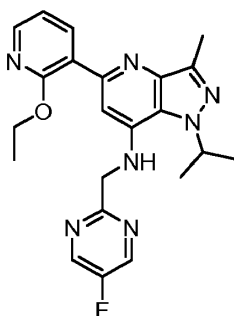
Ejemplo 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y clorhidrato de (6-metoxipirazin-2-il)metanamina.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,25-8,27 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,18-8,19 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz 1H), 5,72-5,74 (m, 1H), 4,99-5,06 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,4 Hz 2H), 4,45-4,51 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH⁺); *t*_R = 1,86 (procedimiento A).

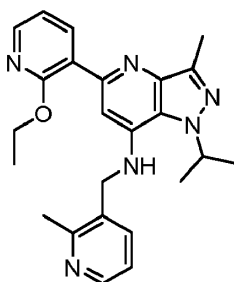
Ejemplo 83: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (5-fluoropirimidin-2-il)metanamina.

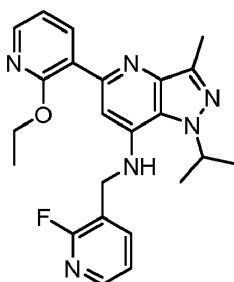
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,70 (s, 2H), 8,27 (dd, *J* = 2,0, 6,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,25 (brs, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) LC-MS (*m/z*) 422,1 (MH⁺); *t*_R = 2,2 (Procedimiento C).

15 **Ejemplo 84:** 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



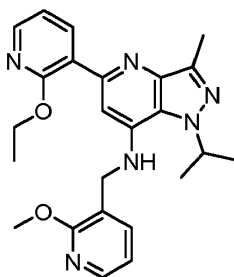
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-metilpiridin-3-il)metanamina.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 4,83 - 4,78 (m, 1H), 4,68 (brs, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 6H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H) LC-MS (*m/z*) 417,1 (MH⁺); *t*_R = 1,33 (Procedimiento A).

Ejemplo 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-N-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

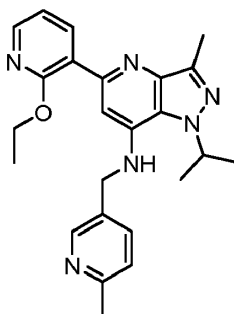
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-fluoropiridin-3-il)metanamina.

5 RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,26-8,14 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,00-4,80 (m, 2H), 4,67-4,66 (m, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H) LC-MS (m/z) 421,1 (MH⁺); t_R = 1,8 (Procedimiento A).

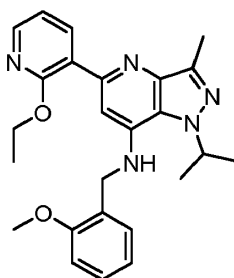
Ejemplo 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-metoxipiridin-3-il)metanamina.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,26-8,23 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,53-4,52 (m, 2H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H) Cloroformo-d, 400 MHz). LC-MS (m/z) 433 (MH⁺); t_R = 2,04 (procedimiento A).

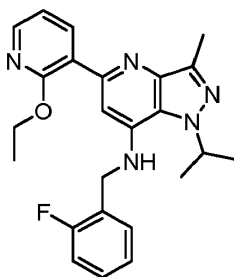
Ejemplo 87: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (6-metilpiridin-3-il)metanamina RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ = 8,60 (s, 1H), 8,25 (brd, J = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (brd, J = 4,6 Hz, 1H), 7,66 (brd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,20 (brd, J = 11,5 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417,1 (MH⁺); t_R = 1,36 (procedimiento A).

Ejemplo 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

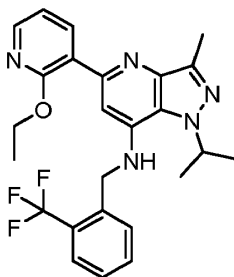
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-metoxifenil)metanamina.

5 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*.) δ = 8,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 3H), 5,08 (brs, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,45 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 432,1 (MH⁺); *t_R* = 2,19 (procedimiento A).

Ejemplo 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

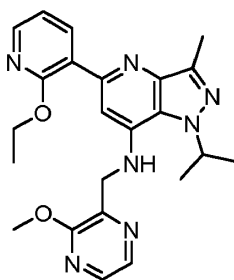
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-fluorofenil)metanamina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,26-8,24 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,44 (br s, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,03-7,02 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,65-4,64 (m, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420 (MH⁺); *t_R* = 2,14 (procedimiento A)

Ejemplo 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

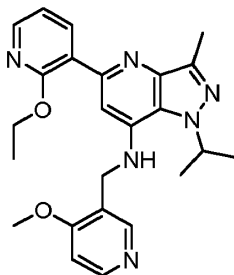
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-(trifluorometil)fenil)metanamina.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,34-8,22 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 470 (MH⁺); *t_R* = 1,87 (procedimiento I)

Ejemplo 91: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

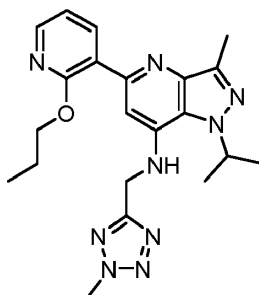
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y clorhidrato de (3-metoxipirazin-2-il)metanamina.

5 RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,34-8,32 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,53 (brs, 1H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,58 (d, J = 4,0 Hz 2H), 4,52 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434,1 (MH⁺); t_R = 2,01 (procedimiento A).

Ejemplo 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

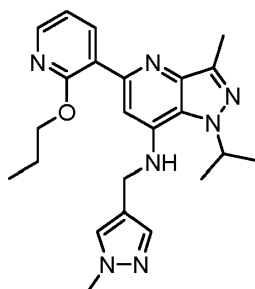
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (4-metoxi-3-piridil)metanamina.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz) δ = 8,53 - 8,50 (m, 2H), 8,24 (dd, J=1,6, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=2,8, 4,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,89 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,95 (brs, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 1H), 4,54 (d, J=6,4 Hz, 2H), 4,47 (q, J=7,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,39 (t, J=7,8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH⁺); t_R = 1,39 (procedimiento A).

Ejemplo 93: 1-isopropil-3-metil-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

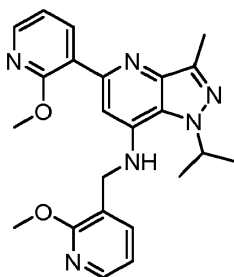
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridina, ácido (2-propoxi-3-piridil)borónico y (2-metil-2H-tetrazol-5-il)metanamina.

20 RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ = 8,26-8,19 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,81 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,41-4,38 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,67 (d, J = 6,4 Hz, 6 H) 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422,1 (MH⁺); t_R = 2,04 (procedimiento C).

Ejemplo 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

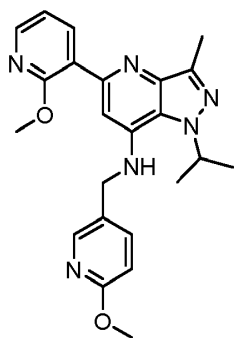
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina, 2-propoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina.

- 5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = ,0, 5,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 4,84 - 4,67 (m, 1H), 4,48 (brs, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420,4 (MH⁺); *t_R* = 0,59 (procedimiento D).

Ejemplo 95: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

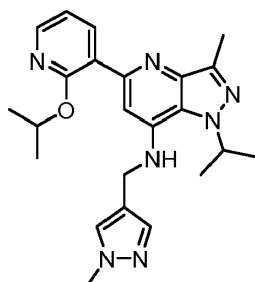
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico y (2-metoxipiridin-3-il)metanamina.

- 10
15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H). LC-MS (*m/z*) 419,1 (MH⁺); *t_R* = 1,82 (procedimiento A).

Ejemplo 96: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

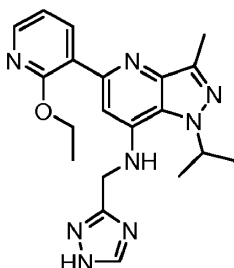
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico y (6-metoxi-3-piridil)metanamina.

- 20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,16-8,21 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,69 (brs, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 419 (MH⁺); *t_R* = 1,83 (procedimiento A).

Ejemplo 97: 5-(2-isopropoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

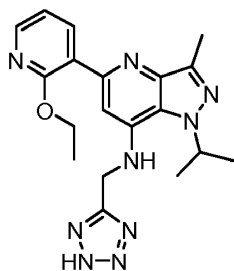
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-isopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,44 - 5,33 (m, 1H), 5,16 (dt, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 420,4 (MH⁺); *t_R* = 0,52 (procedimiento E).

Ejemplo 98: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

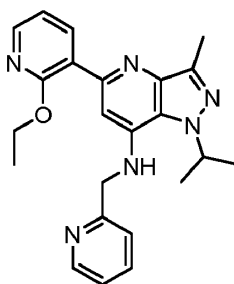
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1H-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*₆, 400 MHz): δ 8,21-8,17 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,60 (brs, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 393,1 (MH⁺); *t_R* = 2,3 (procedimiento C).

Ejemplo 99: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-(2H-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

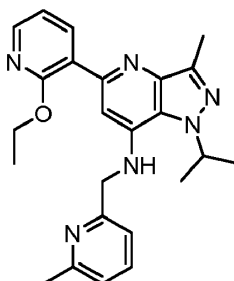
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 2H-tetrazol-5-carbaldehído.

20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,17-8,13 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (br, s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 394 (MH⁺); *t_R* = 1,77 (procedimiento C).

Ejemplo 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

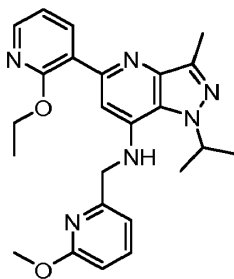
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y picolinaldehído.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,66-8,64 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,53 (brs, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 403,1 (MH⁺); *t*_R = 2,15 (procedimiento A).

Ejemplo 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

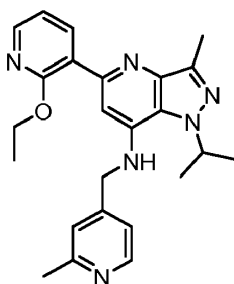
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-metilpicolinaldehído.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,27-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,84 (brs, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 417,1 (MH⁺); *t*_R = 2,04 (procedimiento A).

Ejemplo 102: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*[(6-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

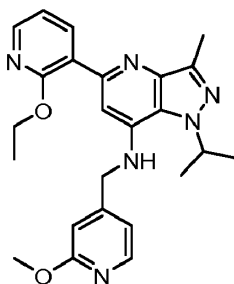
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-metoxipicolinaldehído.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,17 (brs, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t*_R = 2,47 (procedimiento A).

Ejemplo 103: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-4-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

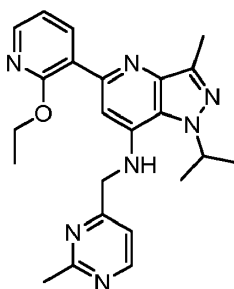
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-metilisonicotinaldehído.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 2,0, 4,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 417,1 (MH⁺); *t_R* = 1,53 (procedimiento A).

Ejemplo 104: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

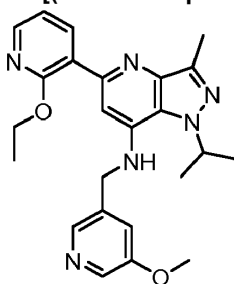
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-metoxisonicotinaldehído.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t_R* = 1,94 (procedimiento A).

Ejemplo 105: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metilpirimidin-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

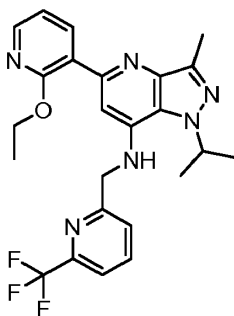
20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-metilpirimidina-4-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,45 (brs, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 418,1 (MH⁺); *t_R* = 1,96 (procedimiento C)

Ejemplo 106: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

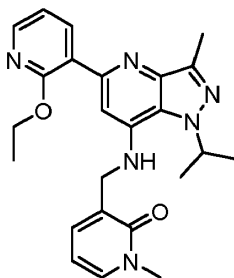
Preparado usando el mismo procedimiento que se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metoxinicotinaldehído.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 8,14-8,12 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,10 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t_R* = 1,63 (procedimiento A).

Ejemplo 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

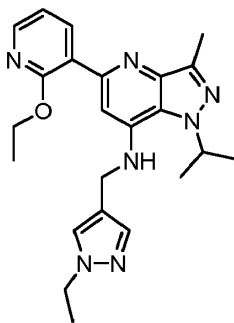
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-(trifluorometil)picolinaldehído.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 6,68 (brs, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 471 (MH⁺); *t_R* = 2,34 (procedimiento A).

Ejemplo 108: 3-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona

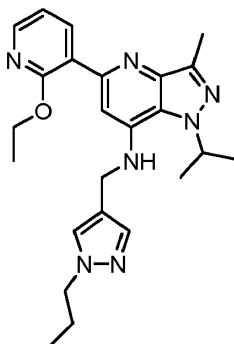
20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,31-8,24 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,21-6,17 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433 (MH⁺); *t_R* = 1,93 (procedimiento C).

Ejemplo 109: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*[(1-etilpirazol-4-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

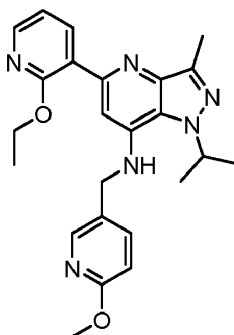
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-etil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,28 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 4,77-4,50 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 3H), 4,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,2 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH⁺); t_R = 2,13 (procedimiento F).

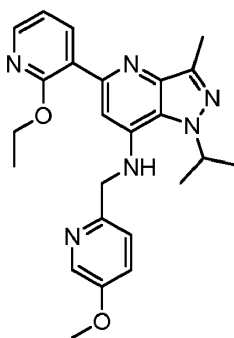
Ejemplo 110: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*[(1-propilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-propil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,4 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH⁺); t_R = 1,89 (procedimiento A).

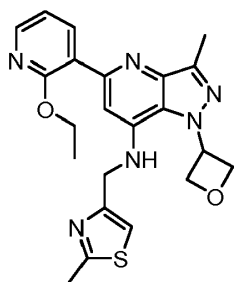
Ejemplo 111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-metoxinicotinaldehído. RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,30-8,24 (m, 2H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 4,8, 6,4 Hz, 1H), 4,65 (brs, 1H), 4,49-4,42 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H), 1,40-1,34 (m, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); t_R = 2,33 (procedimiento F).

Ejemplo 112: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(5-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

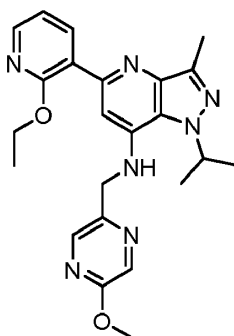
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metoxipicolinaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,2, 7,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t_R* = 2,14 (procedimiento A).

Ejemplo 113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

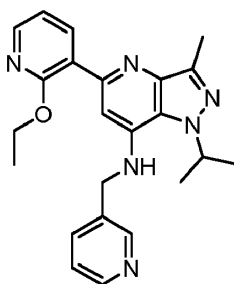
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridina, ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico y (2-metiltiazol-4-il)metanamina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,26 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz 1H), 7,24 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,94-5,85 (m, 2H), 5,28-5,25 (m, 2H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 437,4 (MH⁺); *t_R* = 0,46 minutos (procedimiento E).

Ejemplo 114: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

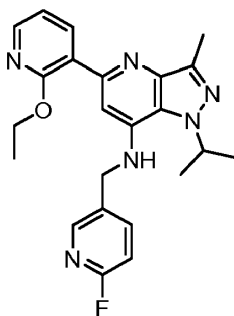
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metoxipirazina-2-carbaldehído.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*): δ 8,24-8,28 (m, 2H), 8,16-8,23 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (brt, *J* = 5,84 Hz, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,93-5,06 (m, 1H), 4,60 (brd, *J* = 3,75 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 6,69 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (brd, *J* = 6,39 Hz, 6H), 1,41 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH⁺); *t_R* = 1,99 (procedimiento A).

Ejemplo 115: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(3-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y nicotinaldehído.

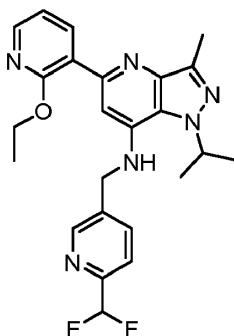
5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,40 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 403,1 (MH⁺); *t_R* = 1,41 (procedimiento A).

Ejemplo 116: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(6-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-fluoronicotinaldehído.

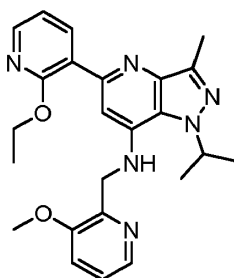
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,83-4,82 (m, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,59-4,58 (m, 2H), 4,41 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 421 (MH⁺); *t_R* = 1,89 (procedimiento A).

15 **Ejemplo 117: *N*-[[6-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;**



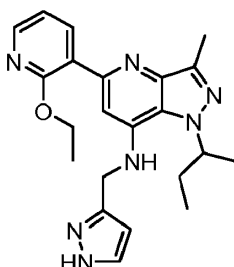
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 6-(difluorometil)nicotinaldehído.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 55,2 Hz, 1H), 4,87 - 4,83 (m, 2H), 4,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 453,1 (MH⁺); *t_R* = 1,92 (procedimiento A).

Ejemplo 118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

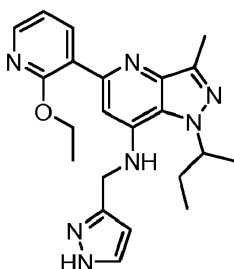
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 3-metoxipicolinaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,33 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,96 (brs, 1H), 5,12-5,21 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,52 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t*_R = 2,08 (procedimiento A).

Ejemplo 119: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

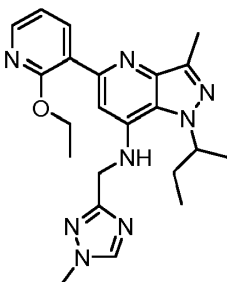
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,29 (br, s, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH⁺); *t*_R = 2,25 (procedimiento A).

Ejemplo 120: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,28 (br, s, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,48 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH⁺); *t*_R = 2,22 (procedimiento A).

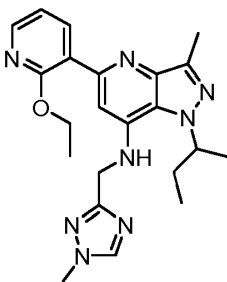
Ejemplo 121: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,49 (br, s, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 421,1 (MH⁺); *t_R* = 2,26 (procedimiento C).

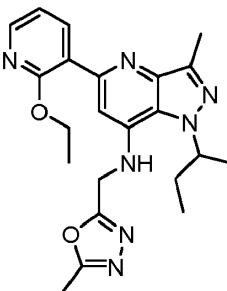
Ejemplo 122: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,49 (br, s, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 421,1 (MH⁺); *t_R* = 2,29 (procedimiento C).

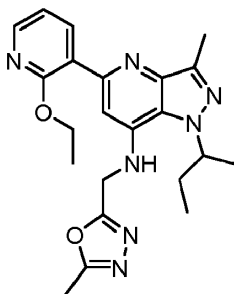
Ejemplo 123: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1



20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehído.

25 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,30-8,28 (m, 1H), 8,21-8,20 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 3H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 422,1 (MH⁺); *t_R* = 2,22 (procedimiento C).

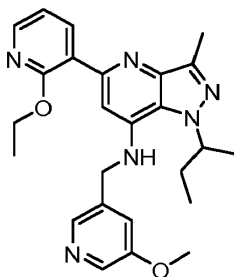
Ejemplo 124: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1 -metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,30-8,28 (m, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,73-4,71 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 422,1 (MH⁺); *t*_R = 2,17 (procedimiento C).

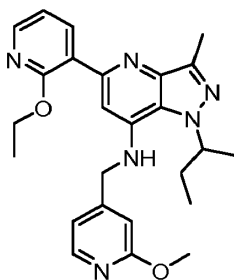
Ejemplo 125: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metoxinicotinaldehído.

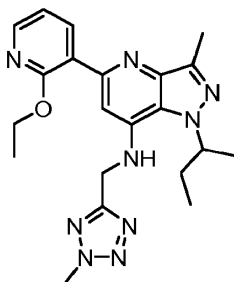
RMN ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ = 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,33 - 7,32 (m, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,96 - 4,93 (m, 1H), 4,57 - 4,56 (m, 2H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,98 - 1,74 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 447,1 (MH⁺); *t*_R = 1,62 (procedimiento A).

Ejemplo 126: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



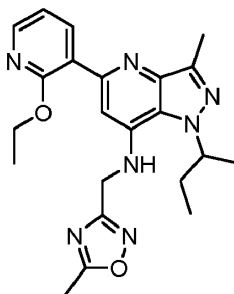
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 2-metoxiisonicotinaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,24 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,80 (brs, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 4,35 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 447,1 (MH⁺); *t*_R = 1,96 (procedimiento A).

Ejemplo 127: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-N-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina, enantiómero 2

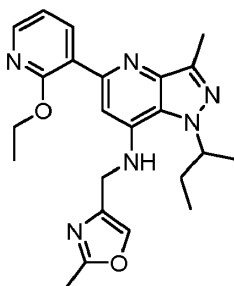
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 2-metil-2*H*-tetrazol-5-carbaldehído.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,28 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 422,1 (MH⁺); *t_R* = 2,03 (procedimiento C).

Ejemplo 128: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

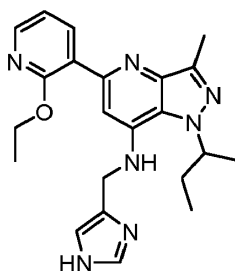
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,4, 7,2 Hz, 1H), 5,17 (br, s, 1H), 4,65-4,60 (m, 3H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 422,1 (MH⁺); *t_R* = 2,05 (procedimiento C).

Ejemplo 129: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2

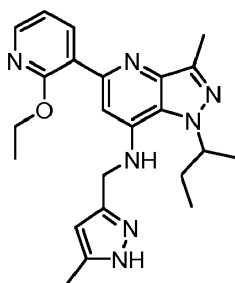
20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 2-metiloxazol-4-carbaldehído.

25 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,27 (dd, *J*=2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J*=2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (dd, *J*=4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,11 - 4,91 (m, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,48 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,40 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,40 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,89 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 421,1 (MH⁺); *t_R* = 1,9 (procedimiento A).

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

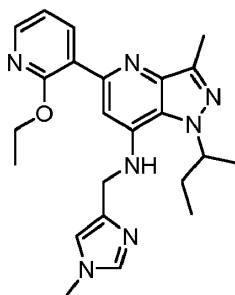
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1*H*-imidazol-4-carbaldehído.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,25 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 1H), 5,57 - 5,08 (m, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,50 - 4,51 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH⁺); *t_R* = 1,35 (procedimiento A).

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

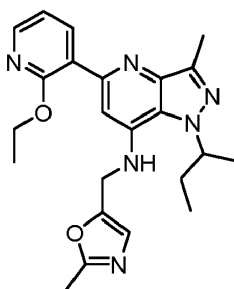
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metil-1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,28 (brs, 1H), 4,61 - 4,58 (m, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,91 - 1,85 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH⁺); *t_R* = 1,85 (procedimiento A).

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

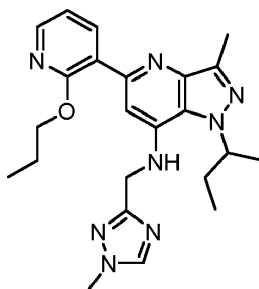
20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-metil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído.

25 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,28 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,25 (brs, 1H), 4,61 - 4,58 (m, 1H), 4,48 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH⁺); *t_R* = 1,38 (procedimiento A).

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

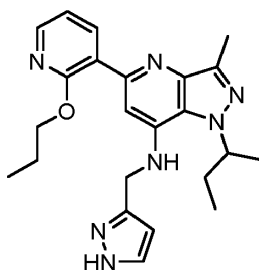
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 2-metiloxazol-5-carbaldehído.

¹H RMN (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,62 (brd, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 421,1 (MH⁺); *t*_R = 1,81 (procedimiento A).

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

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

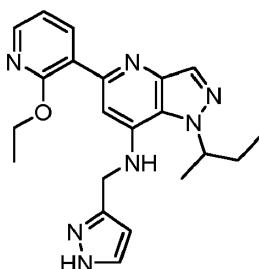
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,50-5,48 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 4,39 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 3H), 1,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 435,1 (MH⁺); *t*_R = 2,05 (procedimiento C).

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

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-*H*-pirazol-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 12,66 (s, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,15-6,14 (m, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH⁺); *t*_R = 2,1 (procedimiento C).

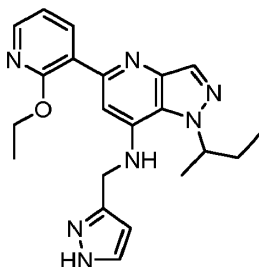
Ejemplo 136: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,19 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,9 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC: *t*_R = 4,729 min, ee% = 97,49%. LC-MS (m/z) 392 (MH⁺); *t*_R = 2,23 (procedimiento A).

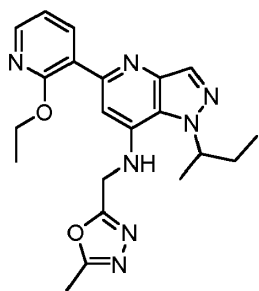
Ejemplo 137: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

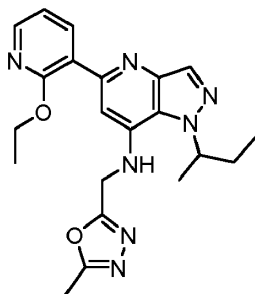
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,18 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,9 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC: *t*_R = 4,453 min, ee% = 94,84%. LC-MS (m/z) 392,1 (MH⁺); *t*_R = 2,23 (procedimiento A).

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



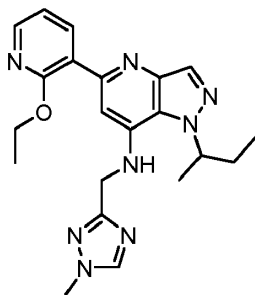
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,20 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,37 (brs, 1H), 4,73-4,69 (m, 3H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: *t*_R = 4,24 min, ee% = 98,70%. LC-MS (m/z) 408 (MH⁺); *t*_R = 2,4 (procedimiento C).

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

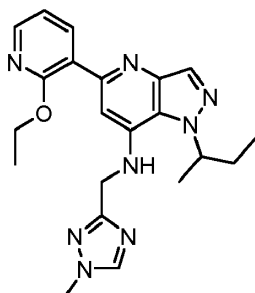
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,25-8,20 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,31 (brs, 1H), 4,73-4,68 (m, 3H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: *t*_R = 3,997 min, ee% = 97,68%. LC-MS (*m/z*) 408,1 (MH⁺); *t*_R = 2,4 (procedimiento C).

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

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 1 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

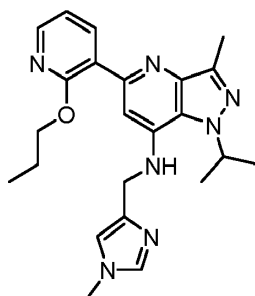
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,25-8,19 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,61 (brs, 1H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: *t*_R = 4,97 min, ee% = 98,60%. LC-MS (*m/z*) 407 (MH⁺); *t*_R = 2,44 (procedimiento C).

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

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

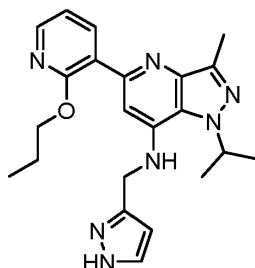
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,19 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,60 (brs, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). SFC-MS: *t*_R = 4,66 min, ee% = 96,90%. LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH⁺); *t*_R = 2,44 (procedimiento C).

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



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-metil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído. RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,28-8,26 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,43 (brs, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,45-4,44 (m, 2H), 4,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 420,1 (MH⁺); *t*_R = 1,75 (procedimiento C).

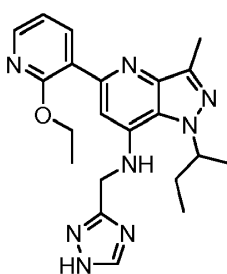
Ejemplo 143: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,25-8,23 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,40 (brs, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 3,2 Hz, 6H), 1,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH⁺); *t*_R = 1,83 (procedimiento A).

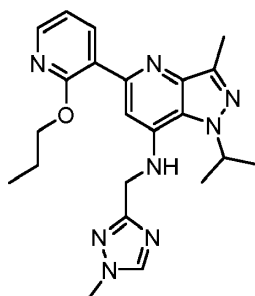
Ejemplo 144: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-(*sec*-butil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, enantiómero 2 y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído seguido de la desprotección con TFA.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 11,58 (brs, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,51 (brs, 1H), 4,69-4,66 (m, 3H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,1 (MH⁺); *t*_R = 1,91 (Procedimiento C) [α]_D²⁰ -3,40 (*c* = 1,0, DCM).

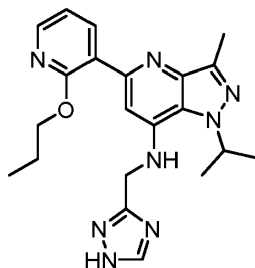
Ejemplo 145: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,26-8,23 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,52-5,51 (m, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,57 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,66 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,05 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421,1 (MH⁺); t_R = 2,1 (procedimiento B).

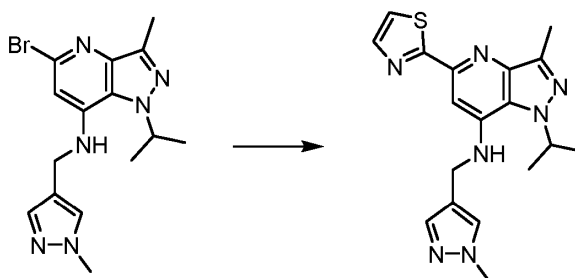
Ejemplo 146: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído seguido de la desprotección con TFA.

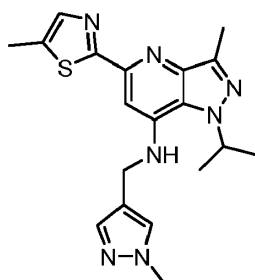
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,20-8,17 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 4,2, 7,6 Hz, 1H), 5,59 (brs, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,36 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH⁺); t_R = 1,91 (procedimiento C).

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



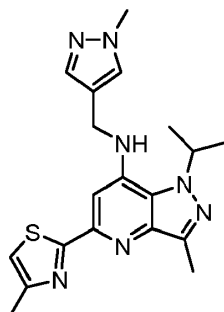
A una solución de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2-(tributylestannil)tiazol (103 mg, 0,28 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,013 mmol). La mezcla se burbujó con N₂ y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 2), salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (SiO₂, acetato de etilo) para dar 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (10 mg).

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,54 (brs, 1H), 4,46 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 368 (MH⁺); t_R = 1,91 (procedimiento C).

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

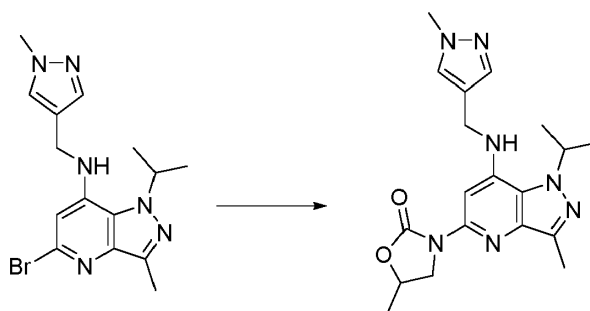
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 147, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-metil-2-(tributilestannil)thiazol.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 382,3 (MH⁺); *t*_R = 0,51 (procedimiento D).

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

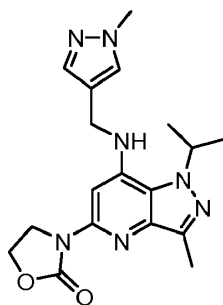
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 147, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-metil-2-(tributilestannil)thiazol.

RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 382,4 (MH⁺); *t*_R = 0,51 (procedimiento D).

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

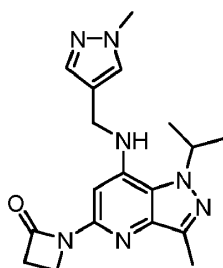
Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (20 mg, 0,06 mmol), 5-metiloxazolidin-2-ona (7 mg, 0,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0,006 mmol), Xantphos (10 mg, 0,02 mmol), Cs₂CO₃ (25 mg, 0,08 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 85°C durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona (15 mg).

RMN ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 4,80 (brd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 10,4 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 384,1 (MH⁺); *t*_R = 1,9 (procedimiento C).

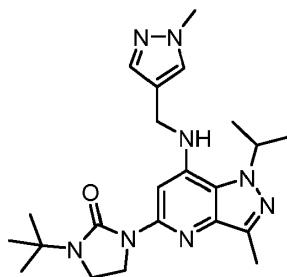
Ejemplo 151: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il]metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y oxazolidin-2-ona.

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 370,2 (MH⁺); *t*_R = 1,51 (procedimiento J).

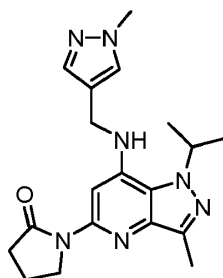
Ejemplo 152: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]azetidin-2-ona

10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il]metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y azetidin-2-ona. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,04 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 354,2 (MH⁺); *t*_R = 1,46 (procedimiento K).

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

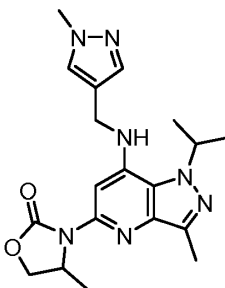
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1*H*-pirazol-4-il]metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona.

20 RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,52 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,10 - 4,94 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,48 - 1,23 (m, 15H). LC-MS (*m/z*) 425,2 (MH⁺); *t*_R = 1,64 (procedimiento K).

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

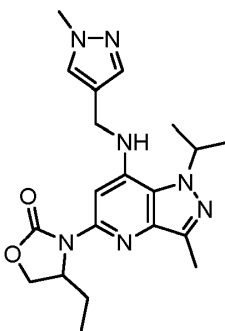
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y pirrolidin-2-ona.

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 368,2 (MH⁺); *t_R* = 1,39 (procedimiento K).

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

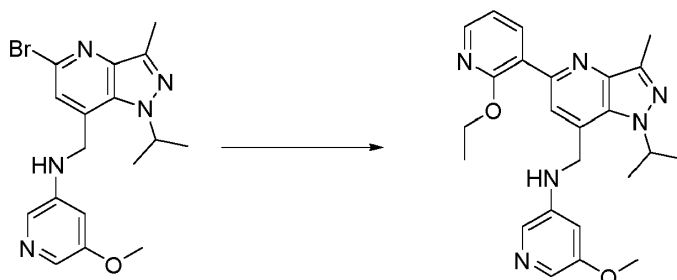
10 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-metiloxazolidin-2-ona.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,38 (dd, *J* = 5,0, 9,6 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 4,5, 8,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,56 (dd, *J* = 1,7, 6,5 Hz, 6H), 1,52 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 384,1 (MH⁺); *t_R* = 2 (procedimiento B).

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

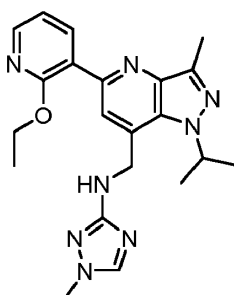
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 150, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-etiloxazolidin-2-ona.

20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,1 - 4,98 (m, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 1H), 4,57 - 4,55 (m, 1H), 4,51 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 2H), 4,21 - 4,18 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,02 - 1,79 (m, 2H), 1,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H), 0,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 398,1 (MH⁺); *t_R* = 1,99 (procedimiento C).

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

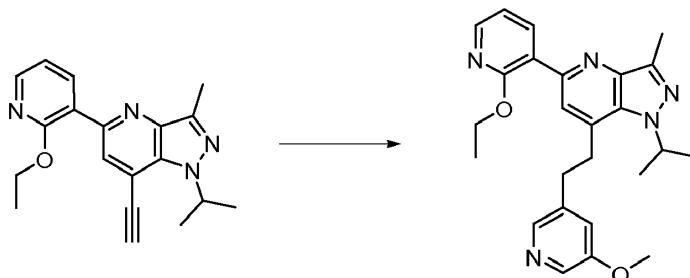
Una mezcla de N-[[5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metil]-5-metoxipiridin-3-amina (69 mg, 0,18 mmol), ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico (59 mg, 0,35 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (26 mg, 0,03 mmol), Cs₂CO₃ (115 mg, 0,35 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y a continuación la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N₂. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa para dar N-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metil]-5-metoxi-piridin-3-amina (48,16 mg).

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,27 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81-7,80 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,49-6,48 (m, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433,1 (MH⁺); t_R = 1,88 (procedimiento A).

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

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 157, a partir de N-[(5-bromo-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,24 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407,1 (MH⁺); t_R = 2,17 (procedimiento C).

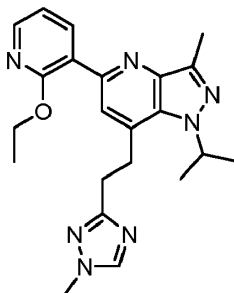
Ejemplo 159: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoxi-3-piridil)etil]-3-metilpirazolo[4,3-b]piridina;

Una mezcla de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-7-etinil-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,05 g, 0,16 mmol), 3-yodo-5-metoxi-piridina (37 mg, 0,16 mmol), CuI (3 mg, 0,016 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (11 mg, 0,016 mmol) y Et₃N (79 mg, 0,78 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 4 horas. La mezcla se trató con otros 4 lotes (cada uno con el mismo procedimiento y la misma cantidad de material de partida). La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar un residuo. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-7-((5-metoxipiridin-3-il)etinil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,025 g). Una mezcla de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-7-((5-metoxipiridin-3-il)etinil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,02 g, 0,047 mmol),

Pd/C (0,005 g, 0,047 mmol, 10 %), H₂ (103 kPa [15 psi]) en acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-7-(2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (7 mg).

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,27 - 8,24 (m, 1H), 8,24 - 8,14 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,98 - 4,79 (m, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 432,1 (MH⁺); t_R = 1,97 (procedimiento A).

Ejemplo 160: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-*b*]piridina

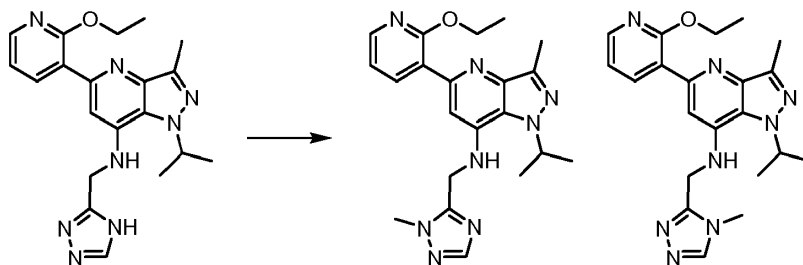


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 159, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-7-etinil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina y se añadió 3-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol.

15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,23 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,2, 7,6 Hz, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 406,1 (MH⁺); t_R = 2,3 (procedimiento C).

Ejemplo 161: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y

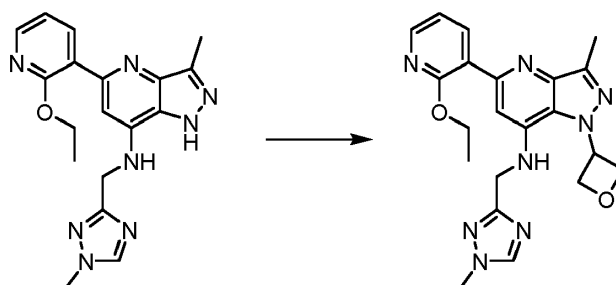
Ejemplo 162: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



25 Se añadió Cs₂CO₃ (16,6 mg, 0,051 mmol) y yodometano (510 µl, 0,051 mmol, 100 mM, THF) a N-[(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (20mg, 0,051 mmol) en THF (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó en un vial sellado a 80 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante SFC para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-[(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (2 mg) y 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-N-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (1 mg)

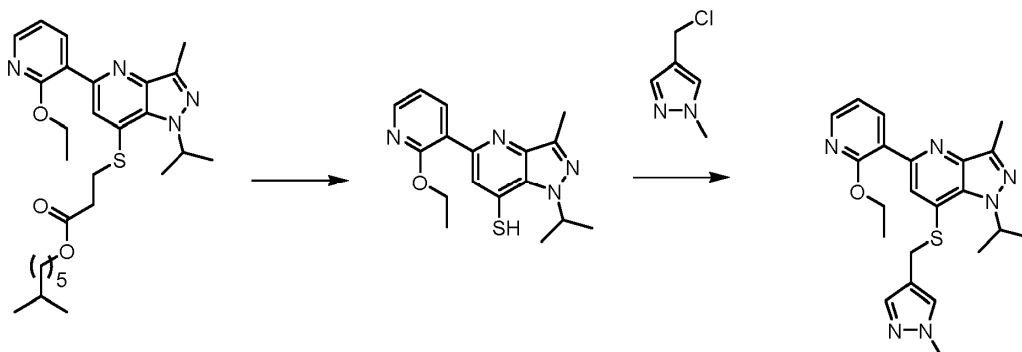
30 **Ejemplo 161: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina** RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,28 (dt, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,98 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,4 (MH⁺); t_R = 0,51 (procedimiento D).

35 **Ejemplo 162: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-N-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina** RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,17 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 407,4 (MH⁺); t_R = 0,49 (procedimiento D).

Ejemplo 163: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

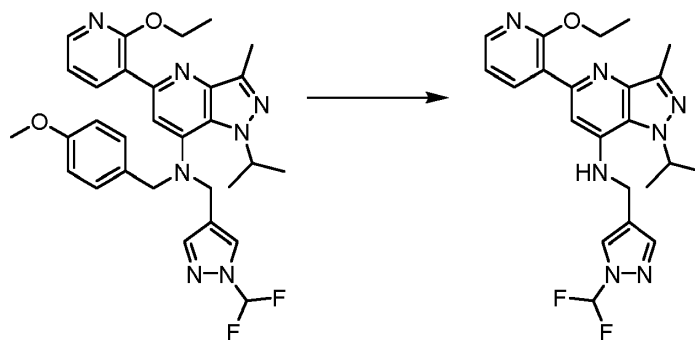
Se preparó una suspensión de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-N-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (80 mg, 0,22 mmol, usando el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 29, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y se calentó 1-metil-1,2,4-triazol-3-carbaldehído), 3-yodooxetano (81 mg, 0,44 mmol) y *t*-BuOK (215 mg, 1,91 mmol) en DMF (2 mL) a 120 °C durante 34 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dos veces para dar 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-N-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (8 mg).

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz) δ 8,28 (dd, *J* = 2,2, 7,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,4 Hz, 1H), 5,97 - 5,93 (m, 1H), 5,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 421,1 (MH⁺); *t*_R = 2,04 (procedimiento B).

Ejemplo 164: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-b]piridina

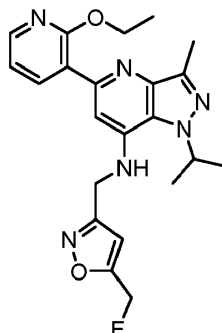
Se añadió KO^tBu (6,9 mg, 0,06 mmol) a una solución de 3-((5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)tio)propanoato de 6-metilheptilo (21 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,59 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 50 minutos, después de lo cual se añadió 4-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (13,4 mg, 0,06 mmol) en una porción. Después de agitar a ta durante 6 horas, la mezcla se enfrió a la temperatura del baño de hielo, se inactivó con unas gotas de agua y se agitó sin baño de enfriamiento durante 5 minutos. Se reparte entre acetato de etilo (40 ml) y agua (2 x 15 ml). La capa org. se lavó adicionalmente con salmuera (10 ml). Las capas org. combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (8 mg).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆ 600 MHz): δ 8,28 - 8,22 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,33 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 423,6 (MH⁺); *t*_R = 0,76 (procedimiento D).

Ejemplo 165: N-[(1-(difluorometil)pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

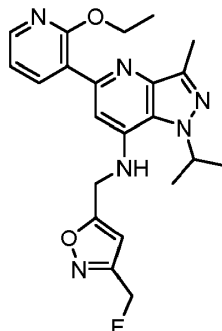
A una solución de N-[(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (15 mg, 0,027 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo = 1:0 a 0:1 para dar N-[(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil]-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (11 mg, 0,025 mmol, 93 % de rendimiento).

RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8,26 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (t, J = 60,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,91 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 442,5 (MH⁺); t_R = 0,60 minutos (procedimiento D).

Ejemplo 166: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 165, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((5-(fluorometil)isoxazol-3-il)metil)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8,27 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 47,3 Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,89 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 425,6 (MH⁺); t_R = 0,57 minutos (procedimiento D).

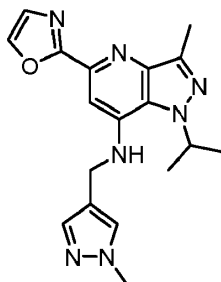
Ejemplo 167: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((3-(fluorometil)isoxazol-5-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 165, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-N-((3-(fluorometil)isoxazol-5-il)metil)-1-isopropil-N-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

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

RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8,28 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,44 (d, *J* = 46,9 Hz, 2H), 4,90 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,84 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 425,6 (MH⁺); t_R = 0,55 minutos (procedimiento D).

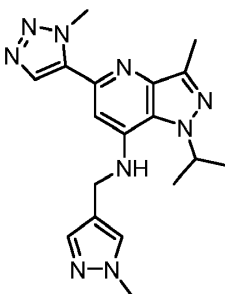
Ejemplo 168: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 147, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y tributil(oxazol-2-il)estannano.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 352 (MH⁺); t_R = 1,75 minutos (procedimiento C).

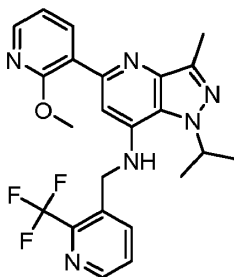
Ejemplo 169: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 147, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil)-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,65 (brs, 1H), 4,48 (s, 3H), 4,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366 (MH⁺); t_R = 1,69 minutos (procedimiento C).

Ejemplo 170: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

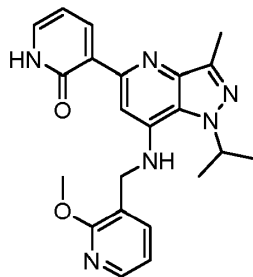


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de [2-(trifluorometil)-3-piridil]metanamina, ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico y 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,67 (d, *J* = 4,0 Hz 1H), 8,20 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz 1H), 8,15 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz 1H), 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz 1H), 7,50 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz 1H), 6,90 (s, 1H), 5,07 (brs, 1H), 4,86-4,89 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 457 (MH⁺); t_R = 1,89 minutos

(procedimiento A).

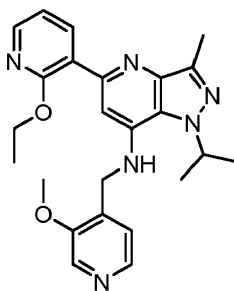
Ejemplo 171: 3-[1-isopropil-7-[(2-metoxi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxipiridin-3-il)metanamina y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,73 (brs, 1H), 8,27 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 6,88 (dd, *J* = 4,2, 7,2 Hz, 1H), 6,75-6,67 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 405 (MH⁺); *t*_R = 1,95 minutos (procedimiento C).

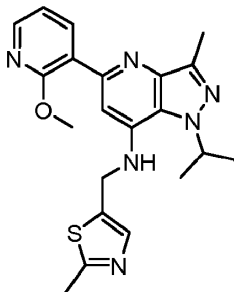
Ejemplo 172: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (3-metoxi-4-piridil)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

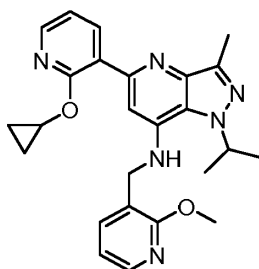
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 5,02 (brs, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 433,1 (MH⁺); *t*_R = 1,47 minutos (procedimiento A).

Ejemplo 173: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



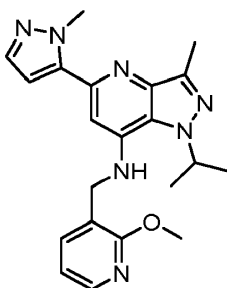
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-5-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 2-metiltiazol-5-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 4,88-4,77 (m, 2H), 4,77-4,68 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 409 (MH⁺); *t*_R = 1,66 minutos (procedimiento A).

Ejemplo 174: 5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina

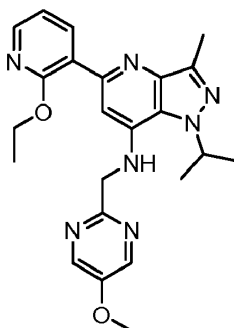
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, (2-metoxipiridin-3-il)metanamina y 2-ciclopropoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

5 RMN ¹H (Cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,23 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,39 - 4,34 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,79 - 0,76 (m, 2H), 0,63 - 0,60 (m, 2H). LC-MS (*m/z*) 445,5 (MH⁺); *t_R* = 0,6 minutos (procedimiento D).

Ejemplo 175: 1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;

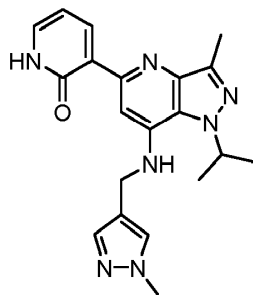
15 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, (2-metoxipiridin-3-il)metanamina y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,15 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,84 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 392,5 (MH⁺); *t_R* = 0,49 minutos (procedimiento D).

Ejemplo 176: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina;

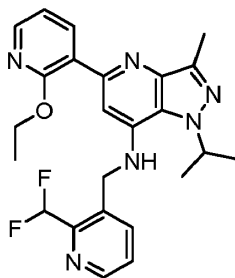
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina, (5-metoxipirimidin-2-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

25 RMN ¹H (Cloroformo-d, 400 MHz): δ 8,48 (s, 2H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,8, 6,8 Hz, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH⁺); *t_R* = 2,15 minutos (procedimiento C).

Ejemplo 177: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona

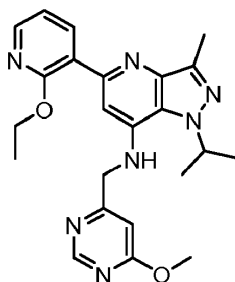
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metanamina y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

- 5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,90-7,75 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,47 (brs, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 378 (MH⁺); *t_R* = 1,71 minutos (procedimiento C).

Ejemplo 178: N-[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-(difluorometil)piridin-3-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

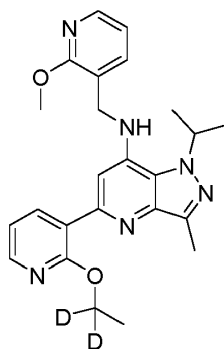
- 10 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,58 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 54,8 Hz, 1H), 4,97 - 4,82 (m, 4H), 4,33 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H) LC-MS (*m/z*) 453,1 (MH⁺); *t_R* = 1,98 minutos (procedimiento A).

Ejemplo 179: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-N-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (6-metoxipirimidin-4-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

- 20 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 5,2, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,01 (brs, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H) LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH⁺); *t_R* = 1,9 minutos (procedimiento A).

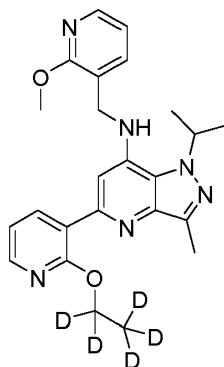
Ejemplo 180: 5-(2-(etoxi-1,1-d₂)piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 2-(etoxi-1,1-d₂)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2il)piridina.

5 RMN ¹H (Cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,24 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 8,12-8,15 (m, 2H), 7,59 (Cdt, *J* = 7,2, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,29 (s, 3H). LC-MS (*m/z*) 435,6 (MH⁺); *t_R* = 0,61 minutos (procedimiento D).

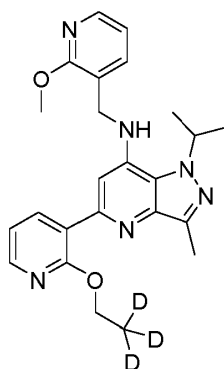
10 **Ejemplo 181:** 5-(2-(etoxi-d₅)piridin-3-il)-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 2-(etoxi-d₅)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2il)piridina.

15 RMN ¹H (Cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,24 (ddd, *J* = 7,4, 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,12-8,15 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 438,6 (MH⁺); *t_R* = 0,6 minutos (procedimiento D).

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

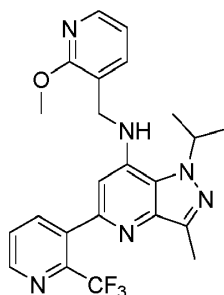


Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 2-(etoxi-2,2,2-d₃)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaboran-2-il)piridina.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,24 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,12-8,16 (m, 2H), 7,59 (ddd, *J* = 7,3, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 436,6 (MH⁺); *t_R* = 0,6 minutos (procedimiento D).

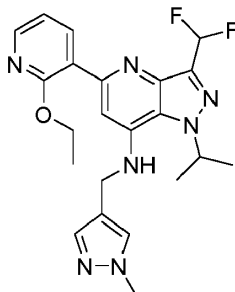
Ejemplo 183: 1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y ácido (2-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,73 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,29 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 457,5 (MH⁺); *t_R* = 0,56 minutos (procedimiento D).

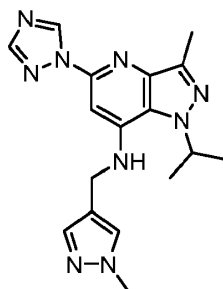
Ejemplo 184: 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Se insertó una solución de 7-cloro-3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (3,0 mg, 6,5 μmol), (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina (29,0 mg, 0,26 mmol) en NMP (0,22 ml) en un vial sellado en un baño de aceite a 155°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de elución de heptano a acetato de etilo) proporcionó 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN ¹H (Cloroformo-d, 600 MHz) δ 8,33 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 54,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 4,82 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,57 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 442,6 (MH⁺); *t_R* = 0,55 minutos (procedimiento D).

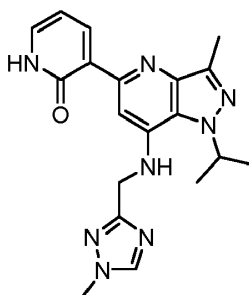
Ejemplo 185: 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Se agitó una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (50 mg, 0,14 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (19 mg, 0,28 mmol), Cs₂CO₃ (135 mg, 0,41 mmol) *N*₁,*N*₂-dimetiletano-1,2-diamina (2 mg, 0,028 mmol), cobre de qd (30 mg, 0,027 mmol) en dimetilacetamida (2 mL) a 110°C durante 16 horas en una
5 guantería. Después de una filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,76 - 4,73 (m, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: t_R = 1,88 min (Procedimiento B), *m/z* = 352,1 [M + H]⁺.

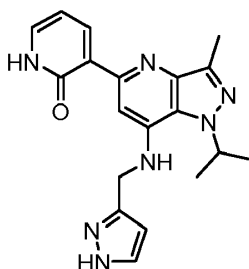
Ejemplo 186: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29 a partir de 3-(7-amino-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona y 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbaldehído.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,24-8,22 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,00-5,94 (m, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 379,1 (MH⁺); t_R = 1,56 minutos (procedimiento B).

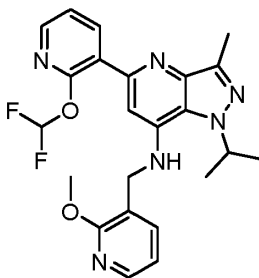
Ejemplo 187: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1*H*-pirazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 3-(7-amino-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído.

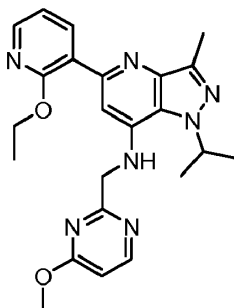
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,63 (brs, 1H), 11,73 (brs, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,82-7,47 (m, 3H), 6,62-6,51 (m, 1H), 6,32-6,21 (m, 2H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 364 (MH⁺); t_R = 1,79 minutos (procedimiento C).

Ejemplo 188: 5-(2-(difluorometoxi)-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxipiridin-3-il)metanamina y ácido (2-difluorometoxi)piridin-3-il)borónico. RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 8,38 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 73,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,27 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 455,6 (MH⁺); t_R = 0,57 minutos (procedimiento D).

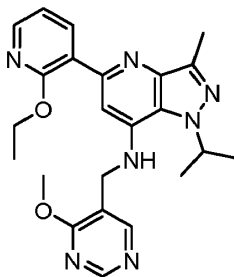
Ejemplo 189: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (4-metoxipirimidin-2-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

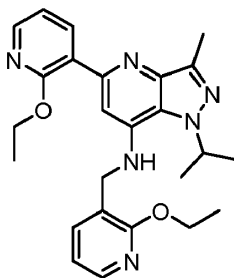
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,35 (brs, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,50 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H) LC-MS (*m/z*) 434,2 (MH⁺); t_R = 1,75 minutos (procedimiento A).

Ejemplo 190: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;



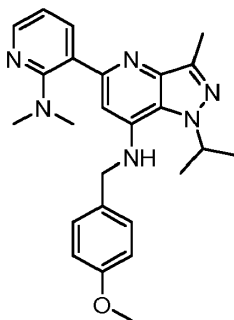
Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 165, a partir de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 5-(bromometil)-4-metoxipirimidina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,44 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 434,1 (MH⁺); t_R = 1,57 minutos (procedimiento A).

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

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-etoxipiridin-3-il)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

5 RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,26-8,24 (m, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 5,08 (brs, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 4H), 4,41 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 447,2 (MH⁺); *t*_R = 1,9 minutos (Procedimiento A).

Ejemplo 192: 5-[2-dimetilamino]-3-piridil]-1-isopropil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

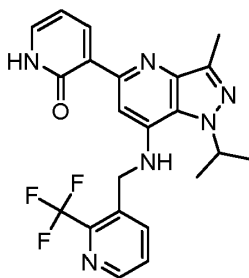
10

15

A una solución de NaH (183 mg, 4,59 mmol, 60 % p/p) en THF (4 ml) se añadió 5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil-3-metil-1-*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-7-amina (310 mg, 0,77 mmol) a 0 °C. Se añadió clorhidrato de dimetilamina (156 mg, 1,91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con heptano:acetato de etilo= 1:0 a 0:1 para dar 5-(2-dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibencil)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

20

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 8,19 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,82 (dd, *J* = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87 - 4,83 (m, 1H), 4,83 - 4,79 (m, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 1,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 431,2 (MH⁺); *t*_R = 0,42 minutos (procedimiento D).

Ejemplo 193: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;

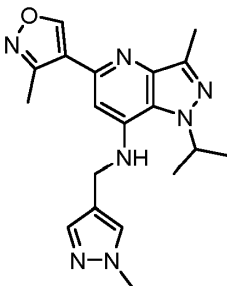
25

Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dicloro-1-isopropil-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina y ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)borónico.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,59-6,56 (m, 1H), 6,06 (brs, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-

MS (m/z) 443 (MH⁺); t_R = 1,87 minutos (procedimiento C).

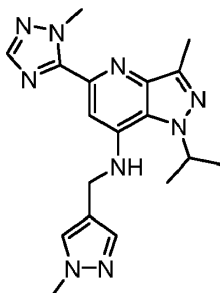
Ejemplo 194: 1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-N-((1-metilpirazol-4-il)metil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ = 8,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,38 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366,1 (MH⁺); t_R = 1,61 minutos (procedimiento C).

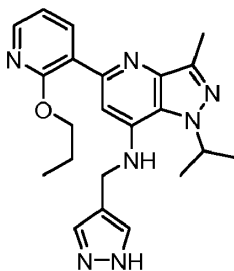
Ejemplo 195: 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina (0,15 g, 0,41 mmol), 1-metil-1H-1,2,4-triazol (103 mg, 1,24 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,021 mmol), Ru-Phos (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil) (19 mg, 0,041 mmol), K₂CO₃ (171 mg, 1,24 mmol) y ácido 2,2-dimetilpropanoico (21 mg, 0,21 mmol) en xileno (15 ml) se agitó a 140 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, acetato de etilo/MeOH = 10:1) y HPLC preparativa para proporcionar 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina.

RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,44 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366,1 (MH⁺); t_R = 1,72 minutos (procedimiento C).

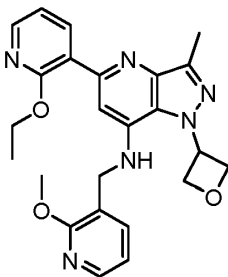
Ejemplo 196: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-N-((1H-pirazol-4-il)metil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina y 1-tritil-1H-pirazol-4-carbaldehído. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,27 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,52 (brs, 1H), 4,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 2H),

1,6 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H), 1,04 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406,1 (MH⁺); t_R = 1,66 minutos (procedimiento A).

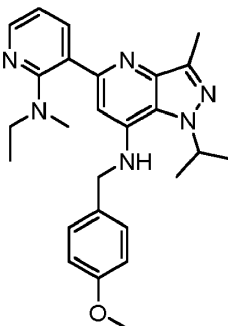
Ejemplo 197: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 1, a partir de 5,7-dibromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridina, (2-metoxi-3-piridil)metanamina y ácido (2-etoxi-3-piridil)borónico.

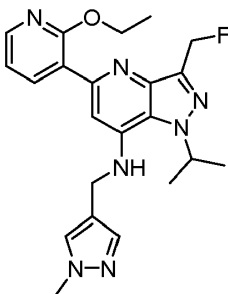
RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 400 MHz): δ 8,27 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 6,4$ Hz 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,15 (brs, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 5,26-5,22 (m, 2H), 5,18-5,15 (m, 2H), 4,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,42 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H) 4,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447 (MH⁺); t_R = 1,89 minutos (procedimiento C).

Ejemplo 198: 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 192, a partir de 5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y metiletanamina. RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 8,20 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84 - 6,80 (m, 2H), 4,79 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 0,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 445,6 (MH⁺); t_R = 0,53 minutos (procedimiento D).

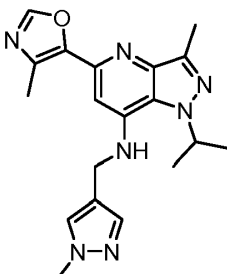
Ejemplo 199: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Se insertó una solución de 7-cloro-5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,0 mg, 5,7 μmol), (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina (30,0 mg, 0,27 mmol) en NMP (0,2 ml) en un vial sellado en un baño de aceite a 155°C. Después de 20 horas, se añadió (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina (30,0 mg, 0,27 mmol) y la solución se calentó a 155°C durante 15 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-

1-isopropil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 8,21-8,15 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 49,2 Hz, 2H), 5,28 (hept, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LC-MS (*m/z*) 424,6 (MH⁺); *t*_R = 0,5 minutos (procedimiento D).

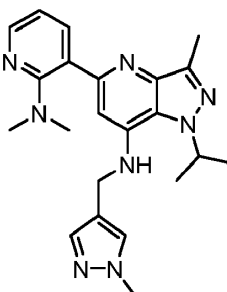
5 **Ejemplo 200:** 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



10 Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (0,15 g, 0,41 mmol), 4-metiloxazol (103 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,021 mmol), Ru-Phos (19 mg, 0,041 mmol), K₂CO₃ (171 mg, 1,2 mmol) y ácido 2,2-dimetilpropanoico (17 mg, 0,17 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 0:1) y HPLC preparativa para proporcionar 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

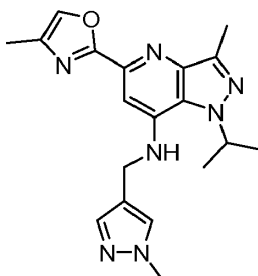
15 RMN ¹H (Cloroformo-*d*; 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,78-4,72 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 366 (MH⁺); *t*_R = 1,6 minutos (procedimiento C).

Ejemplo 201: 5-[2-(dimetilamino)-3-piridil]-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



20 Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 29, a partir de 5-(2(dimetilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído. RMN ¹H (Cloroformo-*d*, 600 MHz) δ 8,22 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 4,77 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 405,6 (MH⁺); *t*_R = 0,34 minutos (procedimiento D).

25 **Ejemplo 202:** 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

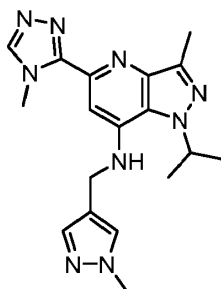


30 Una mezcla de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (100 mg, 0,28 mmol), 4-metiloxazol (46 mg, 0,55 mmol), XPHOS-Pd-G3 ((2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato) (12 mg, 0,014 mmol), *t*-BuOK (93 mg, 0,83 mmol) en

dimetilacetamida (5 mL) se agito a 100°C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 0:1) y HPLC preparativa para dar 1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina.

¹H RMN (Cloroformo-*d*,; 400 MHz): δ 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 366,1 (MH⁺); *t*_R = 1,74 minutos (procedimiento C).

Ejemplo 203: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina



Preparado usando el mismo procedimiento como se describe para el ejemplo 195 a partir de 5-bromo-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina y 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol.

RMN ¹H (CDCl₃ 400MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LC-MS (*m/z*) 366,1 (MH⁺); *t*_R = 1,65 minutos (procedimiento B).

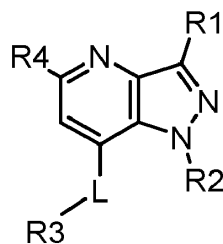
Pruebas in vitro

Ensayo de inhibición de PDE1

Los ensayos PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron de la siguiente manera: los ensayos se realizaron en muestras de 60 µl que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir del 20 al 25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM, pH 7,6; MgCl₂ 10 mM; 0,02 % Tween20), 0,1 mg/ml de BSA, cAMP marcado con tritio 15 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se permitió que las reacciones continuaran durante 1 h a temperatura ambiente antes de terminar mezclando con 20 µl (0,2 mg) de esferas SPA de silicato de itrio (PerkinElmer). Se dejó que las esferas reposaran durante 1 h en la oscuridad antes de que las placas se contaran en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en actividad en relación con un control no inhibido (100 %) y los valores de CI₅₀ se calcularon usando XIFit (modelo 205, IDBS).

REIVINDICACIONES

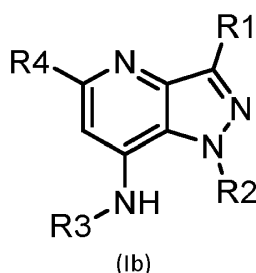
1. 1) Un primer compuesto según la fórmula (I)



(I)

donde

- 5 L se selecciona del grupo que consiste en NH, CH₂, S y O;
- R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, fluoroalquilo C₁-C₅ y cicloalquilo C₃-C₅ monocíclico saturado;
- 10 R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;
- R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o
- 15 R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o
- R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o
- 20 R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o
- L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o
- 25 L es CH₂ y R3 es NH que está sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.
- 30 R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, deutoalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₃, ciclopropiloxi, alcoxi C₁-C₃, deutoalcoxi C₁-C₃ y -N-R₅R₆ donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₃ y deutoalquilo C₁-C₃; o
- R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, deutoalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₃, ciclopropiloxi, alcoxi C₁-C₃, deutoalcoxi C₁-C₃ y -N-R₅R₆ donde R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₃ y deutoalquilo C₁-C₃; o
- 35 R4 es un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 2) un segundo compuesto, cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, donde 1) y 2) son para su uso combinado en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico y/o cognitivo.
- 40 2. Los compuestos para su uso según la reivindicación 1 donde dicho primer compuesto es un compuesto según la fórmula (Ib)



donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado y cicloalquilo C₃-C₅ monocíclico saturado;

5 R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxí, ciano o metoxi;

10 R3 es metilo sustituido con fenilo, piridonilo o piridinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi; o

R3 es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₃ y fluoroalquilo C₁-C₃; o

R3 es etilo sustituido con fenilo, piridonilo o piridinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi; o

15 R3 es etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₃ y fluoroalquilo C₁-C₃;

R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

20 R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₃ y fluoroalquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Los compuestos para su uso según la reivindicación 1, donde L es NH.

25 4. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, todos los cuales están no sustituidos.

5. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-4, donde R3 es metilo o etilo sustituido con fenilo, piridonilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más metilo.

30 6. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R3 es metilo o etilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más metilo.

7. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R4 es fenilo, piridinilo o piridonilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.

35 8. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R4 es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₃ y fluoroalquilo C₁-C₃.

9. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 u 8, donde dicho heteroarilo de 5 miembros se selecciona de tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo y tiofenilo.

40 10. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-7, donde R4 es un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros saturado, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos una vez con un sustituyente seleccionado de oxo, alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄.

11. Los compuestos para su uso según la reivindicación 1, donde dicho primer compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 1: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 2: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 3: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 4: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metiltiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 7: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 8: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 9: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 11: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 12: 1-ciclopropil-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 13: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-propil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 14: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina (racémico);
- 15a: (*R*)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15b: (*S*)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-(1-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)etil)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 16: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 17: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 18: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 19: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(tiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 21: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 22: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(4-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 23: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*m*-tolilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 24: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(*p*-tolilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 26: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-etil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 27: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 28: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1,3-dimetil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 31: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 33: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 34: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-3-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 36: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-2-tienil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 37: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 38: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metiloxazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 40: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1*H*-imidazol-4-ilmetil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 41: *N*-benzil-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, ·
- 42: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 43: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 44: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 45: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 46: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((2-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 48: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-etil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 49: 3-(1-isopropil-3-metil-7-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)-1*H*pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((4-metiloxazol-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 51: *N*-((1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina, ·
- 52: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 53: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 54: *N*-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 55: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 58: 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 59: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 60: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 61: 5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 62: 1-isopropil-5-(2-metoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 63: 1-isopropil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 64: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-fenil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 65: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-metil-3-tienil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 66: 5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 68a: (*R*)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 68b: (*S*)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 69: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 70: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 71: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 72: 5-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]oximetil]-2-metil-oxazol;
- 73: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 74: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 75: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metilpirimidin-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 76: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(pirazin-2-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 78: 4-[[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]amino]metil]-1-metil-piridin-2-ona;
- 15 79: 5-(2-(etilamino)piridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 81: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 83: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 84: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 87: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 91: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 93: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltetrazol-5-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 95: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-*N*-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 96: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-*N*-[(6-metoksi-3-piridil)metil]-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 97: 5-(2-isopropoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 98: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 99: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-*H*-tetrazol-5-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 35 100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 102: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoksi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

- 129b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 130a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 130b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-imidazol-4-ilmetil)-3-metil-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 131a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 5 131b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(5-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 132a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 132b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 133a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 133b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiloxazol-5-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 134a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 134b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 135a: (R)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 135b: (S)-3-metil-1-[1-metilpropil]-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 136: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 137: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 138: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 139: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-[1-metilpropil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 140: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 141: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 142: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 143: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 144a: (R)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 144b: (S)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 145: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 146: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 147: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-tiazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 35 148: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(5-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 149: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metiltiazol-2-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 150: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-5-metil-oxazolidin-2-ona;
- 151: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 152: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]azetid-2-ona;
- 40 153: 1-terc-butil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]imidazolidin-2-ona;

- 154: 1-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]pirrolidin-2-ona;
- 155: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-4-metil-oxazolidin-2-ona
- 156: 4-etil-3-[1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]oxazolidin-2-ona;
- 157: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-5-metoksi-piridin-3-amina;
- 5 158: *N*-[[5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il]metil]-1-metil-1,2,4-triazol-3-amina;
- 159: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-7-[2-(5-metoksi-3-piridil)etil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 160: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 161: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 162: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 163: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 164: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)metilsulfanil]pirazolo[4,3-*b*]piridina;
- 165: *N*-[(1-difluorometil)pirazol-4-il]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 166: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(5-fluorometil)isoxazol-3-il]metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 167: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(3-fluorometil)isoxazol-5-il]metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 168: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-oxazol-2-il-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 169: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(3-metiltriazol-4-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 170: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 171: 3-[1-isopropil-7-[(2-metoksi-3-piridil)metilamino]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona;
- 172: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoksi-4-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 20 173: 1-isopropil-5-(2-metoksi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metil-tiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 174: 5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 175: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 176: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(5-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 177: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona;
- 25 178: *N*-[[2-(difluorometil)-3-piridil]metil]-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 179: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 180: 5-(2-(etoxi-1,1-*d*₂)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 181: 5-(2-(etoxi-*d*₅)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-*d*₃)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 183: 1-isopropil-*N*-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]-3-metil-5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 184: 3-(difluorometil)-5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 185: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 186: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona;
- 35 187: 3-[1-isopropil-3-metil-7-(1*H*-pirazol-3-il)metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1*H*-piridin-2-ona
- 188: 5-(2-(difluorometoxi)-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoksi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 189: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

- 190: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 191: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-etoxi-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 192: 5-[2-dimetilamino]-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina
- 193: 3-[1-isopropil-3-metil-7-[[2-(trifluorometil)-3-piridil]metilamino]pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-1-*H*-piridin-2-ona;
- 5 194: 1-isopropil-3-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 195: 1-isopropil-3-metil-5-(1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-il)-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 196: 1-isopropil-3-metil-5-(2-propoxi-3-piridil)-*N*-(1-*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 197: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 10 198: 5-(2-(etil(metil)amino)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-(4-metoxibenzil)-3-metil-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 199: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-3-(fluorometil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 200: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(4-metiloxazol-5-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 201: 5-(2-(dimetilamino)-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 15 202: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)metil]-5-(4-metiloxazol-2-il)-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 203: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Los compuestos para uso según la reivindicación 1, donde dicho primer compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 6: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metiltriazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 7: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-4-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 21: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metilimidazol-4-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 29: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiltiazol-2-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 32: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-5-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 25 39: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 47: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(5-metil-1-*H*-pirazol-3-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 50: 5-(2-etoxipiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(4-metiloxazol-2-il)metil]-1-*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 56: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 57: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-(1-*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 30 67a: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 67b: (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1-metilpirazol-3-il)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 77: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-(trifluorometil)-3-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 82: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxipirazin-2-il)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 85: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluoro-3-piridil)metil]-1-isopropil-3-metilpirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 35 86: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 88: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(2-metoxifenil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 89: 5-(2-etoxi-3-piridil)-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-1-isopropil-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;
- 90: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(2-trifluorometil)fenil]metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

92: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(4-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

94: 1-isopropil-3-metil-*N*-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-5-(2-propoxi-3-piridil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

100: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-(2-piridilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina

101: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-metil-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

5 107: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-3-metil-*N*-[(6-(trifluorometil)-2-piridil)metil]pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

111: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

113: 5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-*N*-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

118: 5-(2-etoxi-3-piridil)-1-isopropil-*N*-[(3-metoxi-2-piridil)metil]-3-metil-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

10 119: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

120: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-3-metil-1-[1-metilpropil]-*N*-[(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

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

15 136: (*R*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina o (*S*)-5-(2-etoxi-3-piridil)-1-[1-metilpropil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

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

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

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

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

25 182: 5-(2-(etoxi-2,2,2-*d*₃)piridin-3-il)-1-isopropil-*N*-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-amina;

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 13. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicho segundo compuesto útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico se selecciona de una lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirida, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina.

35 14. Los compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicho trastorno psiquiátrico y/o cognitivo se selecciona de la lista que consiste en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (AHDH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) y síndrome de piernas inquietas.

40 15. Una composición farmacéutica que comprende 1) una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y 2) un segundo compuesto cuyo compuesto es útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, donde dicho segundo compuesto útil en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico se selecciona de una lista que consiste en clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, brexpiprazol, asenapina, haloperidol, iloperidona, lurasidona, clorpromazina, blonanserina, perfenazina, levomepromazina, sulpirida, flufenazina, zuclopentixol, flupentixol y cariprazina.