

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 915**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 491/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10805785 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2516437**

54 Título: **Piridinas fusionadas con heteroarilo disustituido**

30 Prioridad:

**21.12.2009 IN DE26642009**

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

**16.05.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BADIGER, SANGAMESCH;  
BEHNKE, DIRK;  
BETSCHART, CLAUDIA;  
CHAUDHARI, VINOD;  
CHEBROLU, MURALI;  
COSTESTA, SIMONA;  
HINTERMANN, SAMUEL;  
PANDIT, CHETAN y  
MEYER, ARNDT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 460 915 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

Piridinas fusionadas con heteroarilo disustituido

5 La invención se refiere a piridinas fusionadas a heteroarilo disustituido, a su preparación, a su uso como medicamentos y a los medicamentos que las contienen. En particular, la invención se relaciona con 1 H-pirazolo [3,4b]piridinas, 1 H-pirrolo [2,3-b]piridinas, isoxazolo [5,4-b]piridinas y furo[2,3b]piridinas.

10 Las orexinas (orexina A/OX-A y orexina B/OX-B), que también se conocen como hipocretinas, son neuropéptidos. La orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas se producen en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se enlazan a los receptores acoplados de proteína G, los receptores de orexina (también conocidos como receptores de hipocretina):  
 15 son conocidos el receptor de orexina-1 (OX1R) y el receptor de orexina 2 (OX2R). El receptor de orexina-1 tiene cierta selectividad para OX-A, mientras que el receptor de orexina-2 enlaza OX-A y OX-B con afinidad similar. Las orexinas regulan los estados de sueño y la vigilia, que abren potencialmente metodologías terapéuticas novedosas para la narcolepsia, así como para el insomnio y otros trastornos del sueño (Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-45 1). Además, se encontró que las orexinas estimulan el consumo de alimentos en ratas sugiriendo un papel fisiológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central que regula el comportamiento de alimentación (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Aún adicionalmente, se demostró que las orexinas desempeñan un papel en la función cerebral de recompensa/motivación que sugiere la utilidad para el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias. (Harris A.C. et al, Nature, 2005, 437, 556-559). Aún además,  
 20 se ha demostrado que los niveles de beta amiloide se correlacionan inversamente con los niveles de orexina en roedores y humanos (cerebro y/o CSF), y que un antagonista del receptor de orexina reduce tanto los niveles de beta amiloide y carga de placa amiloide en ratones transgénicos con Alzheimer, lo que sugiere utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Kang J.E. et al, Science 2009, 326, 1005-1007).

Una revisión de los agonistas y antagonistas de los receptores de orexina se da en Cai J. et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 6, no. 5, 1 May 2006, p. 631-646.

25 La WO2007/122591 de Actelion Pharmaceuticals Ltd. describe derivados pirazolo-tetrahidropiridina y su uso como antagonistas del receptor de orexina.

La WO2009/003993 para Glaxo Group Limited describe derivados de piperidina y su uso como antagonistas del receptor de orexina en el tratamiento de la obesidad y la diabetes

Los receptores de orexina pueden tener numerosas implicaciones en trastornos tales como

30 i) trastornos del sueño, por ejemplo, apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, el síndrome de desfase horario, ritmos biológicos y circadianos desequilibrados; trastornos del sueño asociados con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas;

ii) trastornos de la alimentación, por ejemplo, trastornos del apetito y el gusto;

35 iii) trastornos relacionados con sustancias, por ejemplo, abuso de sustancias, dependencia de sustancias y trastornos por retiro de sustancias, como retiro de nicotina o retiro de narcóticos;

iv) enfermedad de Alzheimer;

40 v) trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, por ejemplo, depresión, ansiedad, adicciones, trastorno obsesivo; neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis de ansiedad, trastorno distímico, trastorno del ánimo, disfunción sexual, disfunción psicosexual; trastorno sexual; esquizofrenia, depresión maníaca, delirios, demencia, retraso mental severo y disquinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson; apoplejía isquémica o hemorrágica, migraña y trastornos neurodegenerativos que incluyen entidades nosológicas tales como complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; epilepsia por degeneración pálido-ponto-nigral, trastornos de ataques;

45 vi) enfermedades cardiovasculares; diabetes; asma; síndrome/enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; hipopituitarismo; tumor/adenoma de la hipófisis; enfermedades hipotalámicas; síndrome de Froehlich; enfermedades de la hipófisis, hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia; hiposmia); amenorrea funcional o psicogénica; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción hipotalámica-adrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de deficiencia de la hormona del crecimiento; deficiencia de crecimiento idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; hemorragia subaracnoidea; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; tolerancia alterada a la glucosa; vómitos y náuseas; enfermedad inflamatoria del intestino; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; incontinencia de vejiga urinaria por ejemplo incontinencia de

urgencia; hiperalgesia; dolor; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor tal como hiperalgesia; causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor vago; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con infecciones; por ejemplo VIH; dolor post-quimioterapia; dolor post-apoplejía; dolor post-operatorio; neuralgia; condiciones asociadas con dolor visceral tales como síndrome del intestino irritable; migraña y angina; y

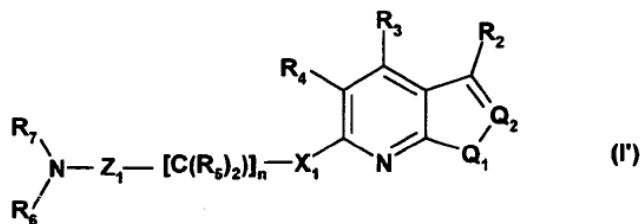
vii) otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema orexina.

Se considera que los antagonistas del receptor de orexina son útiles en el tratamiento de un amplio rango de trastornos, en particular los trastornos del sueño, trastornos de la alimentación y trastornos relacionados con sustancias.

Por lo tanto, hay una necesidad de proveer nuevos antagonistas del receptor de orexina que son buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deben enlazarse potentemente a los receptores de orexina (ya sea como OX1R o antagonistas selectivos del subtipo OX2R o como antagonistas de OX1R/OX2R duales), mientras que muestren poca afinidad para otros receptores. Deben ser bien absorbidos por el tracto gastrointestinal, ser lo suficientemente estables metabólicamente y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se direccionen contra receptores en el sistema nervioso central deben atravesar libremente la barrera de sangre del cerebro y cuando se direccionen selectivamente contra receptores en el sistema nervioso periférico no deben atravesar la barrera de sangre del cerebro. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Adicionalmente, el candidato fármaco ideal será capaz de existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada.

Los compuestos de fórmula (I) o (I') son antagonistas del receptor de orexina y por tanto son potencialmente útiles en el tratamiento de un amplia rango de trastornos, en particular los trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos relacionados con sustancias y la enfermedad de Alzheimer.

En un primer aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I'



en donde

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)-;

en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo; C<sub>2-6</sub> alquinoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinoilo; un sistema de anillo no aromático saturado o insaturado monocíclico o bicíclico de tres a ocho miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillos puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>8</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo; C<sub>2-6</sub> alquinoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinoilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillos puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en el donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

o

5 en donde  $R_1$  es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillos puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_1$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

10  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_2$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

15 cada  $R_8$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_8$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada  $R_9$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_9$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

20 cada  $R_{12}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{12}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

25 cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada  $R_{13}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

30 cada  $R_{11}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{11}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{14}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada  $R_{14}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o

 $Q_1$  es -O- y

40  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{9a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

50 cada  $R_{9a}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{9a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

5 cada  $R_{10a}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10a}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada  $R_{13a}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

$Q_2$  es =N- o =C( $R_{1a}$ )-;

10 en donde  $R_{1a}$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alquenilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquenilo;  $C_{2-6}$  alquinilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquinilo;

$R_3$  y  $R_4$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{2-6}$  alquenilo,  $C_{2-6}$  halogenoalquenilo,  $C_{2-6}$  alquinilo,  $C_{2-6}$  halogenoalquinilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);

15  $X_1$  es -O-, -N( $R_{15}$ )-;

$R_{15}$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

$n$  es 1, 2 o 3;

20 cada  $R_5$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo); o dos  $R_5$  en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman  $C_{3-7}$  cicloalquilo; o dos  $R_5$  en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman  $C_{3-7}$  cicloalquilo; o dos  $R_5$  en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman  $C_{4-7}$  cicloalquilo;

$Z_1$  es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

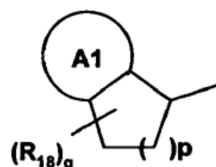
25  $R_6$  es  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alquenilo,  $C_{2-6}$  halogenoalquenilo,  $C_{2-6}$  alquinilo,  $C_{2-6}$  halogenoalquinilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo (alquilo  $C_{1-4}$ ) o un sistema de anillo monocíclico de cinco a diez miembros o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilenilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{16}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

30 cada  $R_{16}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

35 o dos  $R_{16}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dicho átomos de anillo un sistema insaturado de cinco a siete miembros condensado no aromático de anillo que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en el que el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{17}$ , y en el que un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en el que cada  $R_{17}$  es independientemente halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , o dos  $R_{17}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o

40  $R_6$  es un grupo A



A ;

en donde

p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

5 cada  $R_{18}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

10 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{19}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

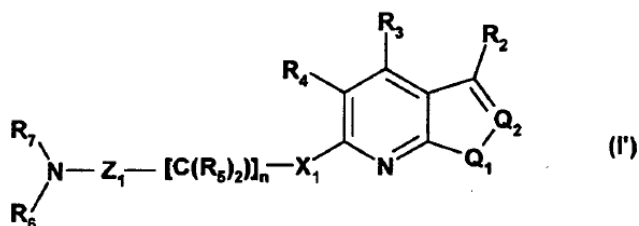
cada  $R_{19}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

y  $R_7$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);

15 en forma libre o en forma de sal

para su uso como un medicamento.

En un segundo aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I'



en donde

20  $Q_1$  es  $-N(R_1)-$ ;

25 en donde  $R_1$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_8$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

30  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_9$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

35 o  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

40

o

5 en donde  $R_1$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{11}$ , y en el donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

10  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alquenilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquenilo;  $C_{2-6}$  alquinilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquinilo; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{12}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

15 cada  $R_8$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_8$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada  $R_9$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_9$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

20 cada  $R_{12}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{12}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

25 cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada  $R_{13}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo

30 cada  $R_{11}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{11}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{14}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada  $R_{14}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{14}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o

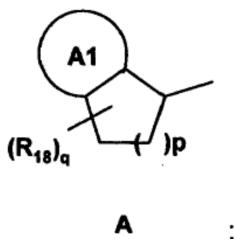
 $Q_1$  es -O- y

40  $R_2$  es alquilo  $C_{2-6}$ ;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alquenilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquenilo;  $C_{2-6}$  alquinilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquinilo; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{9a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillos puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno ;

50 cada  $R_{9a}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{9a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

- 5 cada R<sub>10a</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>10a</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>13a</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y en donde cada R<sub>13a</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-3</sub> alquilo, o dos R<sub>13a</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.
- Q<sub>2</sub> es =N- o =C(R<sub>1a</sub>)-;
- 10 en donde R<sub>1a</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo;
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);
- 15 X<sub>1</sub> es -O-, -N(R<sub>15</sub>)-;
- R<sub>15</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;
- n es 1, 2 o 3;
- 20 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo); o dos R<sub>5</sub> en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;
- Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;
- 25 R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno
- 30 en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;
- o dos R<sub>16</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dicho átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>17</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>17</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>17</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 35
- 40 o
- R<sub>6</sub> es un grupo A





en donde

p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

5 cada  $R_{18}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

10  $A_1$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{19}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada  $R_{19}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

y  $R_7$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);

15 y con la condición de que se excluyen los compuestos

N-(2-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metilbencil)acetamida;

N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-(3-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

20 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;

N-ciclohexil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

25 N-ciclopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

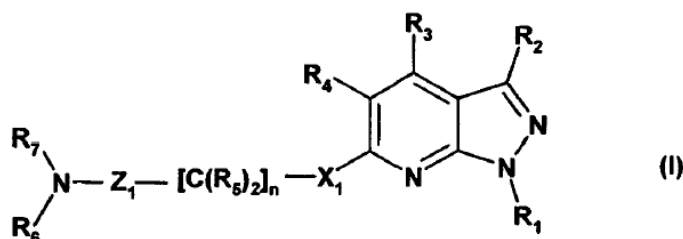
N-(4-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-(2-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida; y

N-bencil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

en forma libre o en forma de sal.

30 En un tercer aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I



en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>8</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 y

R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo [3,4 b] piridina o a través de un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo [3,4 b] piridina o a través de un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

o

25 R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>11</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

30 y

R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo [3,4 b] piridina o a través de un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>12</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

35 cada R<sub>8</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>8</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

40 cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada R<sub>12</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>12</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

5 cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>10</sub> en átomos adyacentes del anillo forman junto con dicho anillo de átomos de un sistema insaturado de cinco a siete miembros condensado no aromático de anillo que puede  
 10 contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R<sub>10</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>13</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>13</sub> es  
 15 independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>13</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

15 cada R<sub>11</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; o dos R<sub>11</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede  
 20 contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>14</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>14</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>14</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

20 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);

X<sub>1</sub> es -O-, -N(R<sub>15</sub>)-;

R<sub>15</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

n es 1, 2 o 3;

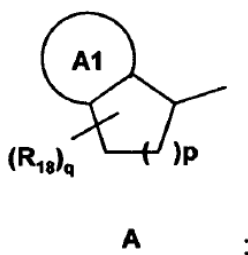
25 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo); o dos R<sub>5</sub> en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;

30 Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

35 R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o policíclico fusionado aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

40 cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

40 o dos R<sub>16</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>17</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en  
 45 donde cada R<sub>17</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>17</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo; o R<sub>6</sub> es un grupo A



en donde

p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

5 cada  $R_{18}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{19}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

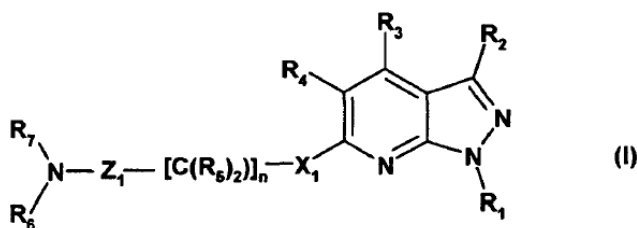
10 cada  $R_{19}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

y  $R_7$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);

15 en forma libre o en forma de sal

para uso como un medicamento.

En un cuarto aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I



en donde

20  $R_1$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_1$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_8$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

30  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_9$ , y en donde un

- 5 sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- o
- 10 R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>11</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 15 y
- 20 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>12</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 25 cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 30 cada R<sub>8</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>8</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 35 cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 40 cada R<sub>12</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>12</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 45 cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>10</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>13</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>13</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>13</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 50 cada R<sub>11</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>11</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>14</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>14</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>14</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);
- X<sub>1</sub> es -O-, -N(R<sub>15</sub>)-;
- R<sub>15</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;
- n es 1, 2 o 3;

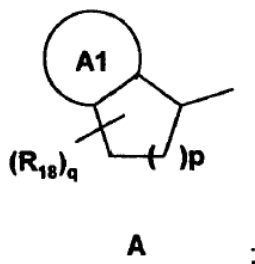
5 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo); o dos R<sub>5</sub> en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;

Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

10 R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o policíclico fusionado aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

15 cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

20 o dos R<sub>16</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>17</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>17</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>17</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo; o R<sub>6</sub> es un grupo A



en donde

25 p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R<sub>18</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

30 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

35 y R<sub>7</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);

en forma libre o en forma de sal

y con la condición de que se excluyen los compuestos

N-(2-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

40 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metilbencil)acetamida;

- N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(3-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;  
 N-ciclohexil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 5 N-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-ciclopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 10 N-(2-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida; y  
 N-bencil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida  
 en forma libre o en forma de sal.

A menos que se indique lo contrario, las expresiones utilizadas en esta invención tienen el siguiente significado:

- 15 "Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec-o tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo; C<sub>1-6</sub> alquilo representa preferiblemente un C<sub>1-4</sub> alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, con especial preferencia dada a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y tert-butilo. C<sub>2-6</sub> alquilo representa preferiblemente un C<sub>2-4</sub> alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, con particular preferencia dada a etilo, n-propilo, iso-propilo y tert-butilo.

- 20 Cada parte alquilo de "alcoxi", "halogenoalquilo" y así sucesivamente tendrá el mismo significado como se describe en la definición mencionada anteriormente de "alquilo", especialmente en cuanto a linealidad y el tamaño preferencial.

"C<sub>3-7</sub> Cicloalquilo" representa una unidad estructural alicíclica saturada que tiene de tres a seis átomos de carbono. Este término se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 25 Tal como se utiliza aquí, el término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente como se define aquí, por ejemplo metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, sec-butileno, isobutileno, y tert-butileno.

Un sustituyente siendo sustituido "una vez o más de una vez", por ejemplo como se define para R<sub>1</sub>, es sustituido preferiblemente por uno a tres sustituyentes.

- 30 Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo. Grupos halogenoalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo; preferiblemente -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF-CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

- 35 En el contexto de la invención, la definición de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y/o A<sub>1</sub> como un "sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca un grupo hidrocarburo C<sub>6</sub>- aromático o un sistema de anillo de cinco a seis miembros aromático heterocíclico.

- 40 En el contexto de la invención, la definición de R<sub>6</sub> como un "sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o fusionado policíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca un grupo C<sub>6</sub>- o C<sub>10</sub> hidrocarburo aromático o un sistema de anillo de cinco a diez miembros aromático heterocíclico. "Policíclico" significa preferiblemente bicíclico.

El término "sistema de anillo aromático policíclico saturado" se refiere a un sustituyente aromático el cual consiste de múltiples, por ejemplo, dos anillos aromáticos que se fusionan juntos.

En el contexto de la invención, la definición de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> como un "sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca

grupos hidrocarburo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico no aromáticos y sistemas de anillos heterocíclicos no aromáticos de los mismos tamaños.

5 En el contexto de la invención, la definición de dos R<sub>10</sub>, dos R<sub>11</sub> o dos R<sub>16</sub> como un "sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático" abarca grupos hidrocarburo y heterocíclicos de cinco a siete miembros no aromático que comprenden al menos un enlace doble, el cual es compartido con el sistema de anillo aromático al que fusionan.

Un grupo hidrocarburo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> aromático es típicamente fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

10 Preferiblemente, pero también dependiendo de la definición sustituyente, "sistemas de anillo de cinco a seis miembros heterocíclicos aromáticos" consisten de 5 a 6 átomos de anillo de los cuales 1-3 átomos de anillo son heteroátomos.

Ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos son: pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, furano, furazano (oxadiazol), tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina y triazina. Otros ejemplos de heterociclos son: oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, pirrol, furano, piridina, pirimidina, imidazol o pirazol.

15 Los compuestos de fórmula (I) o (I') pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo en forma de mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas. En particular, átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en los compuestos de fórmula (I) o (I') y sus sales. A menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, están contenidos en la invención.

20 Tal como se utiliza aquí, el término " isómeros " se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término " un isómero óptico " o " un estereoisómero " se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de fórmula (I) o (I') e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención puede incluir  
25 enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn- Ingold- Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede estar especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) los cuales hacen rotar la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por lo tanto  
30 dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se especifique lo contrario, la invención se entiende que incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Isómeros Ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser E o configuración Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo  
35 puede tener una configuración cis- o trans-.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de fórmula (I) o (I') puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R, S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos el 70% de exceso enantiomérico, al menos el 80% de exceso enantiomérico, al menos 90%  
40 de exceso enantiomérico, al menos el 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis- (Z) - o trans (E)-.

Por consiguiente, como se usa aquí un compuesto de fórmula (I) o (I') puede ser en la forma de uno de los isómeros posibles, rotámeros, tautómeros, atropoisómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros  
50 sustancialmente puros geométricos (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, diastereómeros, racematos geométricos ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

55 Cualquier racemato resultante de productos finales o intermediarios puede ser resuelto en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un



ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural puede ser empleada entonces para resolver los compuestos de fórmula (I) o (I') en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Dependiendo de la definición sustituyente, los compuestos de la presente invención pueden ocurrir en diversas formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) o (I') están contenidos en la invención.

Compuestos de fórmula (I) o (I') pueden existir en forma libre o como una sal. En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, lenguaje tal como "compuesto de fórmula (I) o (I)" debe entenderse como aquella que abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo forma libre o sal de adición ácida o. También se incluyen sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres de fórmula (I) o (I'), tales como picratos o percloratos. Para uso terapéutico, se emplean solamente sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto son preferidos. Las sales son preferiblemente sales fisiológicamente aceptables, formadas por la adición de un ácido.

Tal como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia y las propiedades de los compuestos de esta invención y, los cuales típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de fórmula (I) o (I') pueden ser capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos adecuados, tales como grupos amino.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, metanosulfónico ácido, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto de origen por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, siempre que sea posible. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

La invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) o (I'), en donde (1) uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza, y/o (2) la relación isotópica de uno o más átomos es diferente de la relación de origen natural.

Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de fórmula (I) o (I') comprenden isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) o (I'), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de fármacos y/o distribución de los tejidos sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el incremento *in vivo* de la vida media o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

5 Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y (I') se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser sustituido isotópicamente, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

10 Los compuestos de fórmula (I) o (I') que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) o (I') por procedimientos de formación de cocrystal conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto compuestos de solución de fórmula (I) o (I') con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización y aislar cocristales formados de este modo. Formadores de cocrystal adecuados incluyen aquellos descritos en WO  
15 2004/078163. Por lo tanto también se describen cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (I').

Los Compuestos de fórmula (I) o (I') se obtienen ya sea en la forma libre, como una sal del mismo, o como derivados de fármaco de los mismos.

20 También se describen profármacos de los compuestos de fórmula (I) o (I') que convierte *in vivo* a los compuestos de fórmula (I) o (I'). Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La conveniencia y técnicas implicadas en la preparación y uso de profármacos son bien conocidas por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden ser divididos conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase  
25 The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, profármacos bioprecusores son compuestos, los cuales son inactivos o que tienen una baja actividad en comparación con el compuesto fármaco activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo y cualesquiera productos metabólicos liberados deberían tener aceptablemente baja toxicidad.

30 Los profármacos portadores son compuestos fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la ingestión y/o administración localizada en un sitio de acción. Deseablemente para tal profármaco transportador, la unión entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco, y cualquier unidad de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte pretende potenciar la ingesta, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En  
35 otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que provea una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden ser usados, por ejemplo, para mejorar uno o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad incrementada al sitio, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación de fármacos (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de  
40 propiedades organolépticas o físico químicas indeseables). Por ejemplo, la lipofilicidad puede ser incrementada por la esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo).

Profármacos de ejemplo son, por ejemplo, derivados O-acilo de alcoholes. Se prefieren derivados éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior  $\omega$ -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior  $\alpha$ -(alcanoiloxi inferior, alcoxi carbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Además las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo los cuales son escindidos por esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados con ésteres y éteres. La EP 039,051 (Sloan y Little) divulgan profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

55 Además, los compuestos de fórmula (I) o (I'), incluyendo sus sales, también pueden ser obtenidos en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización.

## ES 2 460 915 T3

- Los sustituyentes preferidos, rangos preferidos de valores numéricos o rangos preferidos de los radicales presentes en los compuestos de la fórmula I', I, I'-a, I-a, I'-1, I-1, I'-2, I-2, I'-3, I-3, I'-4 y I-4 y los compuestos intermediarios correspondientes se definen a continuación. La definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los intermediarios correspondientes. Las definiciones de los sustituyentes pueden ser combinados a voluntad, por ejemplo, sustituyentes preferidos R<sub>1</sub> y sustituyentes R<sub>2</sub> preferidos.
- 5 En realizaciones especialmente preferidas, la invención se relaciona con uno o más de uno de los compuestos de la fórmula I' mencionado en los Ejemplos aquí más adelante, en forma libre o en forma de sal.
- En una clase de compuestos de la invención, Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =N-.
- En una clase de compuestos de la invención, Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> =C(R<sub>1a</sub>)-.
- 10 En una clase de compuestos de la invención, Q<sub>1</sub> es -O- y Q<sub>2</sub> es =N-.
- En una clase de compuestos de la invención, R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinoilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinoilo. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, especialmente metilo, etilo o n-propilo. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>1</sub> es metilo. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>1</sub> es hidrógeno.
- 15 En una clase de compuestos de la invención, R<sub>1a</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinoilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinoilo. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>1a</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, especialmente metilo. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>1a</sub> es hidrógeno
- En una clase de compuestos de la invención, R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo; C<sub>2-6</sub> alquinoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinoilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>2</sub> es ciclopropilo siendo unido directamente.
- 20
- 25
- 30
- En una clase de compuestos de la invención, R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 de oxígeno átomos y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillos pueden estar unidos directamente o a través de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>2</sub> es fenilo siendo unido directamente y en donde dicho fenilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>.
- 35
- En una clase de compuestos de la invención, R<sub>3</sub> se selecciona de halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinoilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinoilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo). En dicha clase, R<sub>3</sub> se selecciona especialmente de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, por ejemplo metilo o trifluorometilo. En dicha clase, R<sub>3</sub> es especialmente trifluorometilo.
- 40
- En una clase de compuestos de la invención, R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo. En dicha clase, R<sub>4</sub> es especialmente hidrógeno.
- 45
- En una clase de compuestos de la invención, X<sub>1</sub> es -O-.
- En una clase de compuestos de la invención, X<sub>1</sub> es -N(R<sub>15</sub>)-.
- En una clase de compuestos de la invención, n es 1. En una clase de compuestos de la invención, n es 2. En una clase de compuestos de la invención, n es 3.
- 50 En una clase de compuestos de la invención, cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo. En dicha clase, cada R<sub>5</sub> es especialmente hidrógeno. En una clase, un R<sub>5</sub> es metilo y el otro R<sub>5</sub> es hidrógeno.

En una clase de compuestos de la invención, Z1 es -C(O)-.

En una clase de compuestos de la invención, Z1 es -S(O)-.

En una clase de compuestos de la invención, Z1 es -S(O)2-.

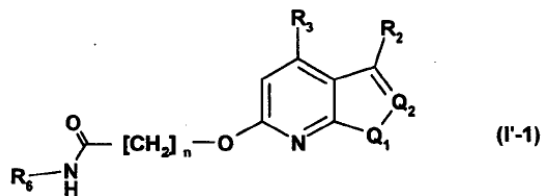
5 En una clase de compuestos de la invención, R<sub>6</sub> es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o fusionado policíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno. En dicha clase, cada R<sub>16</sub> es, independientemente especialmente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi. En dicha clase, cada R<sub>16</sub> es, independientemente, además especialmente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> alcoxi o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

15 En una clase de compuestos de la invención, R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub>halogen alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub>halogenoalquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> ciclo alquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo). En una clase de compuestos de la invención, R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo. En una clase de compuestos de la invención, R<sub>6</sub> es C<sub>3-7</sub> cicloalquilo.

20 En una clase de compuestos de la invención, R<sub>6</sub> es un grupo A. En dicha clase, especialmente p es 1; q es 0; A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

En una clase de compuestos de la invención, R<sub>7</sub> es hidrógeno.

Una clase de compuestos de la invención son compuestos de fórmula I'-1



25 en donde

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- u -O-;

Q<sub>2</sub> es =N- o =C(R<sub>1a</sub>)-;

30 especialmente Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es = N-, o Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es = C(R<sub>1a</sub>)-, o Q<sub>1</sub> es -O- y Q<sub>2</sub> es = N-; R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo;

especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

35 R<sub>1a</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenoilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

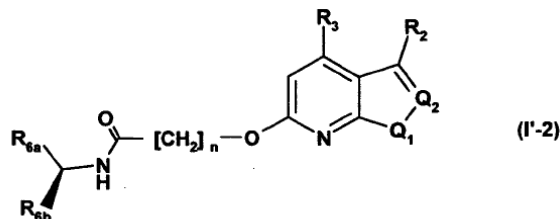
R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre,

40 en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1; y

5 R<sub>6</sub> es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>16</sub> es independientemente especialmente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, especialmente C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I'-2,



10

en donde

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- u -O-;

Q<sub>2</sub> es =N- o =C(R<sub>1a</sub>)-;

especialmente Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =N-; o Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =C(R<sub>1a</sub>)-; o Q<sub>1</sub> es -O- y Q<sub>2</sub> es =N-;

15 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

20 R<sub>1a</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

25 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

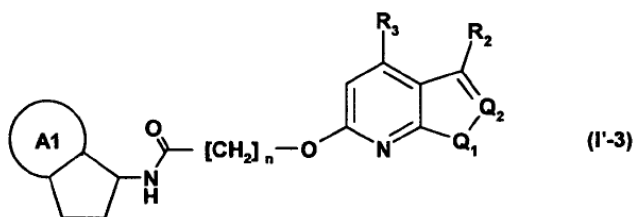
cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1;

30 R<sub>6a</sub> es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>16</sub> es independientemente especialmente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, especialmente C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; y

35 R<sub>6b</sub> es C<sub>1-3</sub> alquilo, especialmente R<sub>6b</sub> es metilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I'-3,



en donde

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- u -O-;

Q<sub>2</sub> es =N- o =C(R<sub>1a</sub>)-;

- 5 especialmente Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =N-; o Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =C(R<sub>1a</sub>)-; o Q<sub>1</sub> es -O- y Q<sub>2</sub> es =N-; R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo;

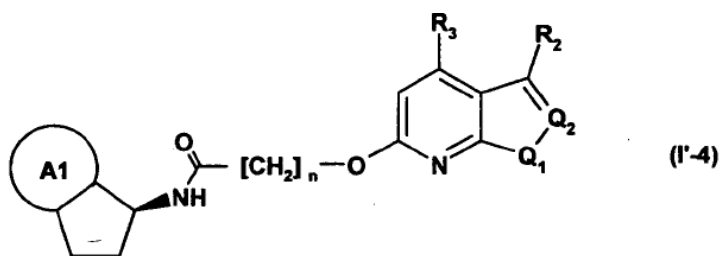
especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno; R<sub>1a</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

- 10 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1;

- 20 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I'-4,



- 25 en donde
- Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- u -O-;
- Q<sub>2</sub> es =N- o =C(R<sub>1a</sub>)-;
- especialmente Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =N-; o Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =C(R<sub>1a</sub>)-; o Q<sub>1</sub> es -O- y Q<sub>2</sub> es =N-;
- 30 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo;

especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

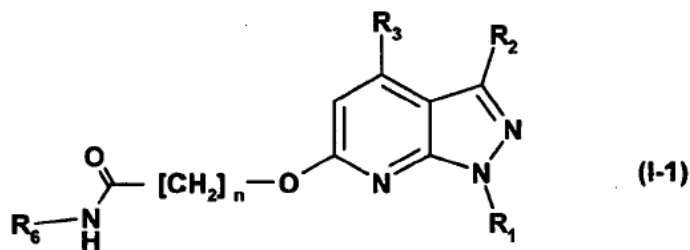
R<sub>1a</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

5 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1;

15 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I-1,



en donde

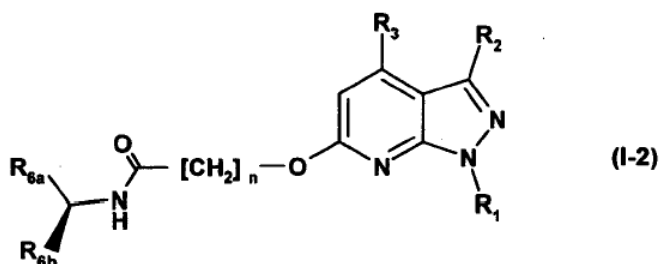
20 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

25 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillos puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

30 R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1; y

35 R<sub>6</sub> es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>16</sub> es independientemente especialmente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I-2,



en donde

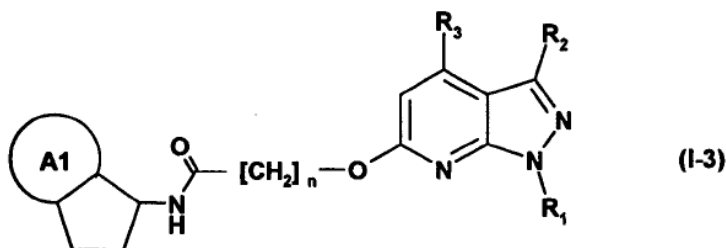
5 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

10 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1;

15 R<sub>6a</sub> es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>16</sub> es independientemente especialmente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, y R<sub>6b</sub> es C<sub>1-3</sub> alquilo, es especialmente metilo.

20 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula 1-3,



en donde

25 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

30 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

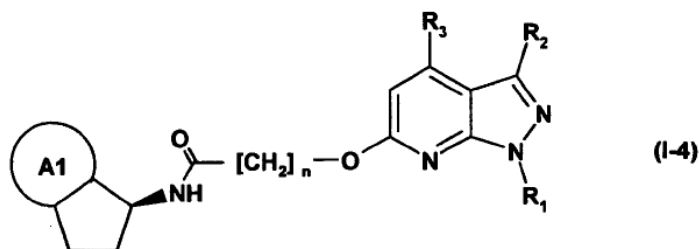
R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1;

35 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más



de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I-4,



5

en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino o C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

10 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo [3,4-b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

15

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1;

20 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

En una realización, la invención provee un compuesto seleccionado de

2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;

25 2-(3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;

N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-fenilpropil)acetamida;

N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

30 N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;

N-(2-clorobencil)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;

35 2-(3-(3-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;

2-(3-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;

- 2-(1-metil-3-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-m-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 5 2-(1-metil-3-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-o-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(5-metilfuran-2-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida;
- 10 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metilbencil)acetamida;
- N-(3-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1-metil-3-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(1-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 15 N-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-tert-butil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(1-(1-etil-1H-pirazol-5-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(2,5-dimetiltiazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 20 N-(4-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(2-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(3-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 25 N-(1-(3-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1 H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(4-ciclopropil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-p-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 30 2-(3-ciclohexil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopentil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-ciclopropil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-ciclobutil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-propilacetamida;

## ES 2 460 915 T3

- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
- 2-(3-(3-clorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(3-bromofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 5 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilamino)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida;
- 10 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metilbencil)acetamida;
- N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-isopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 15 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)propanamida;
- 20 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 25 2-(3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 30 2-(1,4-dimetil-3-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-(6-metoxipirazin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;

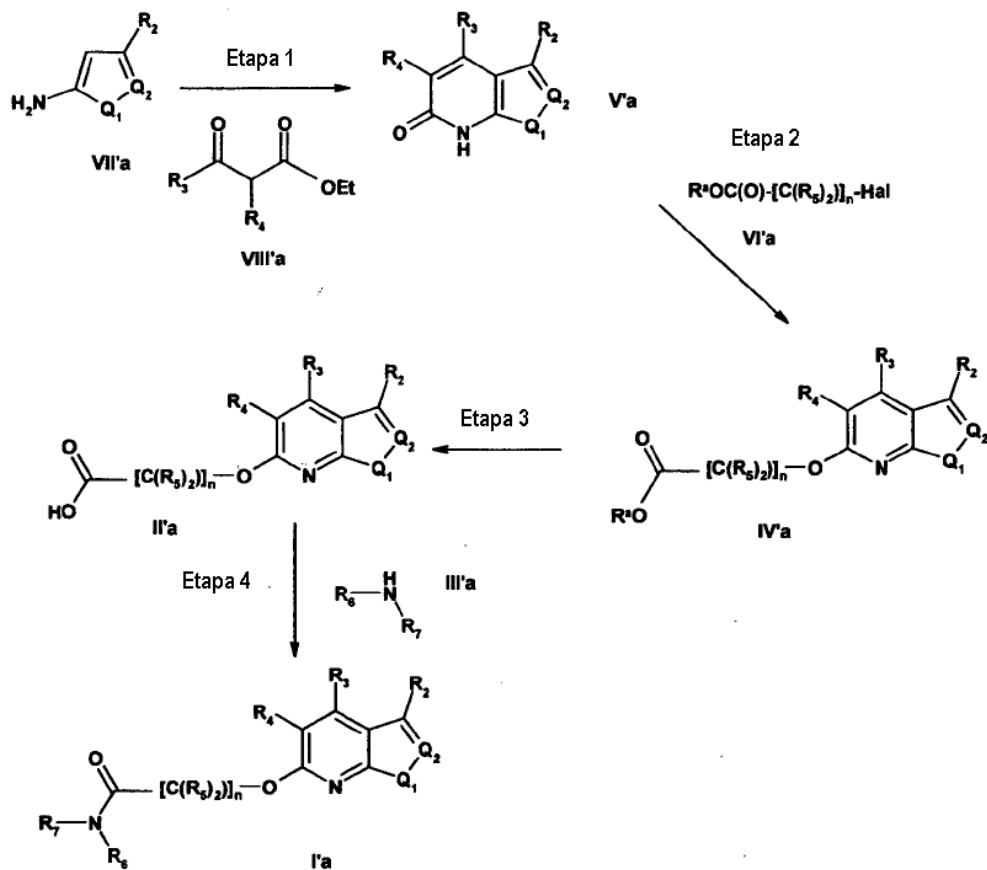
- 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 5 2-(3-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(2-metoxitiazol-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(5-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 10 2-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-p-toluilpropan-2-il)acetamida;
- 15 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 20 2-(3-ciclopropil-4-isopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 25 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 30 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 35 2-(3-tert-butil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;

- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 5 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 10 2-(1,4-dimetil-3-(2-metilfuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-o-toluil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-(4-metoxipiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 15 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 20 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-isobutilacetamida;
- N-ciclopentil-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(5-neopentilisoxazol-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-fenetilacetamida;
- 25 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-N-metilacetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-metilacetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-ciclopropiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)acetamida;
- 30 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- N-(1-ciclopentiletil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-indol-5-il)etil)acetamida;
- 35 2-(3-ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;

- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-(4-metoxifenil)propan-2-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 5 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metilbencil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metoxibencil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 10 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)propanamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 15 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletetil)acetamida;
- 2-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazolo[5,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletetil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 20 2-(4-(difluorometil)-3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)acetamida;
- 25 N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)acetamida;
- N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(ciclohexilmetil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-2-il)etil)acetamida;
- 30 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(2-metoxifenil)etil)acetamida;
- 35 N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

- N-(3-cloro-4-metoxibencil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(1H-indol-5-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((3-metilpiridin-2-il)metil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 5 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metilpiridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)acetamida;
- N-(1-(benzo[d]tiazol-2-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetamida;
- 10 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-m-toluil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((1,5-dimetil-1H-indazol-4-il)metil)acetamida;
- 15 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-etoxibencil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)acetamida;
- N-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 20 N-(1-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanamida; y
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil) propanamida.

25 En un aspecto adicional, la invención también provee un proceso para la producción de compuestos de la fórmula I'a. Los compuestos de la fórmula I' se pueden obtener de acuerdo con el proceso siguiente tal como se describe en el esquema 1:

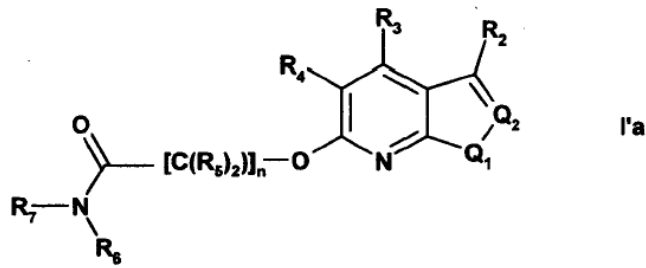
**Esquema 1:**

Las etapas pasos del proceso se describen con más detalle a continuación:

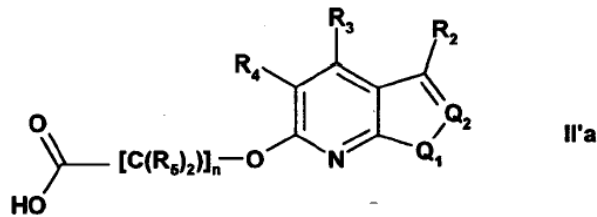
- 5 Etapa 1: Un compuesto de fórmula V'a, en la cual  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se definen bajo la fórmula I', se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VII'a con un compuesto de fórmula VIII'a, en la cual  $R_3$  y  $R_4$  son como se define bajo la fórmula I', en la presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético, opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado.
- 10 Etapa 2: Un éster de fórmula IV'a, en la cual  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I', y  $R_a$  es  $C_{1-6}$  alquilo, por ejemplo, etilo, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula V'a con un halogenuro de fórmula VI'a, en la cual  $R_5$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I' y  $R_a$  es como se define bajo la fórmula IV'a, con una base, por ejemplo, NaH, en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.
- Etapa 3: Un ácido de fórmula II'a, en la cual  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I', se produce a partir del éster de fórmula IV'a por adición de una base, por ejemplo, LiOH, y agua, opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano.
- 15 Etapa 4: Un compuesto de fórmula I'a, en la cual  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I', se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II'a con una amina de fórmula III'a, en la cual  $R_6$  y  $R_7$  son como se define bajo la fórmula I', en la presencia de diciclohexilcarbodiimida, trihidrato de 1-hidroxibenzotriazol y dimetilformamida.

En un aspecto adicional, la invención también provee un proceso para la producción de compuestos de la fórmula I'a

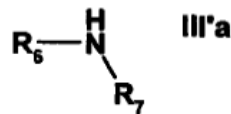




en la cual Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y n son como se define bajo la fórmula I', la cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II'a



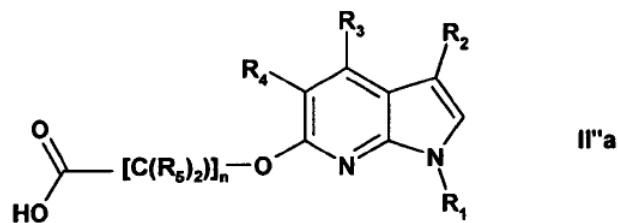
- 5 en la cual Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y n son como se define bajo la fórmula I', con un compuesto de la fórmula III'a



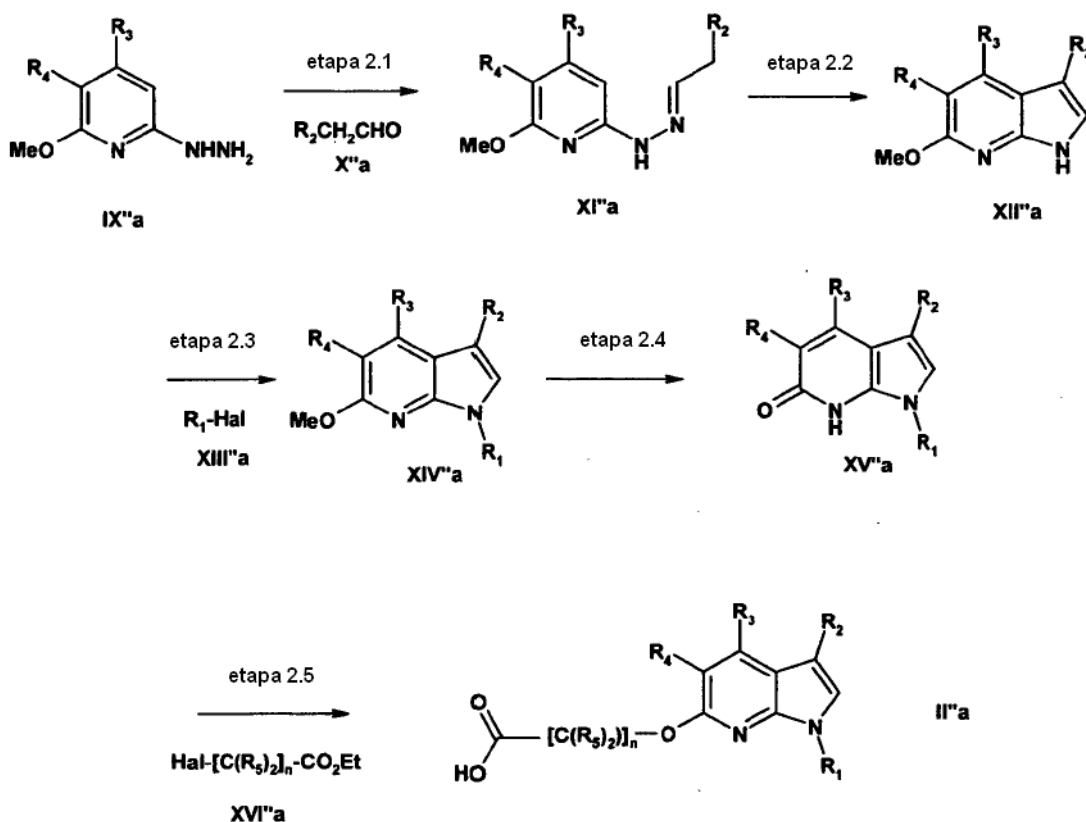
en la cual R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como se define bajo la fórmula I', en la presencia de dicitohexilcarbodiimida, trihidrato de 1-hidroxibenzotriazol y dimetilformamida.

- 10 Los materiales de partida de las fórmulas II'a y III'a pueden ser conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos convencionales partiendo de compuestos conocidos, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

En un aspecto adicional, la invención también provee un proceso para la producción de compuestos de fórmula II'a

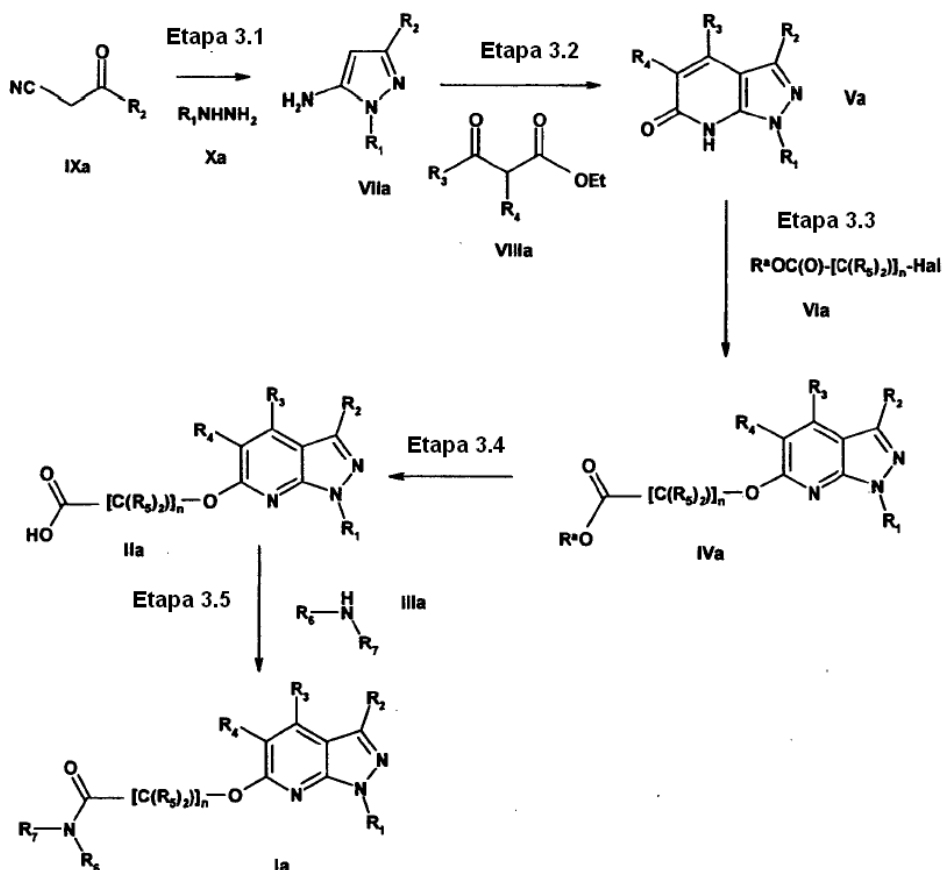


En la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y n son como se define bajo la fórmula I'. El proceso se describe en el esquema 2.

**Esquema 2:**

Las etapas del proceso se describen con más detalle a continuación:

- 5 Etapa 2.1: Un compuesto de fórmula XI'a, en la cual  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se define bajo la fórmula I', se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IX'a en la cual  $R_3$  y  $R_4$  son como se define bajo la fórmula I' con un compuesto de fórmula X'a, en la cual  $R_2$  es como se define bajo la fórmula I' en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo tolueno.
- 10 Etapa 2.2: Un compuesto de fórmula XII'a, en la cual  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se define bajo la fórmula I', se puede obtener calentando el compuesto de fórmula XI'a en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, dietilenglicol.
- 15 Etapa 2.3: Un compuesto de fórmula XIV'a, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se define bajo la fórmula I', se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII'a con un compuesto de fórmula XIII'a en la cual  $R_1$  es como se define bajo la fórmula I' y Hal es un halógeno en la presencia de una base adecuada y en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.
- Etapa 2.4: Un compuesto de fórmula XV'a, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , y  $R_4$  son como se define en la fórmula I', se puede obtener calentando el compuesto de fórmula XIV'a en la presencia de un solvente adecuado, TMSI y DMAP.
- Etapa 2.5: Un compuesto de fórmula II'a, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I', se pueden obtener haciendo reaccionar el compuesto XV'a con un compuesto de fórmula XVI'a en donde  $R_5$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I' y Hal es un halógeno en la presencia de una base adecuada y un solvente adecuado, seguido por tratamiento con agua.
- 20 En un aspecto adicional, la invención también provee un proceso para la producción de compuestos de la fórmula Ia. Los compuestos de la fórmula Ia se pueden obtener de acuerdo con el proceso siguiente como se describe en el esquema 3:

**Esquema 3:**

Las etapas del proceso se describen con más detalle a continuación:

- 5 Etapa 3.1: Un compuesto de fórmula VIIa, en la cual  $R_1$  y  $R_2$  son como se define bajo la fórmula I, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IXa, en la cual  $R_2$  es como se define bajo la fórmula I, con una hidrazina de fórmula Xa, en la cual  $R_1$  se define bajo la fórmula I, en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, metanol.
- 10 Etapa 3.2: Un compuesto de fórmula Va, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se define bajo la fórmula I, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VIIa con un compuesto de fórmula VIIIa, en la cual  $R_3$  y  $R_4$  son como se define bajo la fórmula I, en la presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético, opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado.
- Etapa 3.3: Un éster de fórmula IVa, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I, y  $R_a$  es  $C_{1-6}$  alquilo, por ejemplo etilo, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula Va con un halogenuro de fórmula VIa, en la cual  $R_5$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I y  $R_a$  es como se define bajo la fórmula IVa, con una base, por ejemplo, NaH, en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.
- 15 Etapa 3.4: Un ácido de fórmula IIa, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I, se produce a partir del éster de la fórmula IVa mediante la adición de una base, por ejemplo, LiOH, y agua, opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano.
- 20 Etapa 3.5: Un compuesto de fórmula Ia, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $n$  son como se define bajo la fórmula I, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IIa con una amina de fórmula IIIa, en la cual  $R_6$  y  $R_7$  son como se define bajo la fórmula I, en la presencia de dicitohexilcarbodiimida, trihidrato de 1-hidroxibenzotriazol y dimetilformamida.

Compuestos adicionales de fórmula I' o I se pueden obtener de compuestos de fórmula I'a o la preparada como se describe de acuerdo con los esquemas 1 o 3 - por reducción, oxidación y/o otra funcionalización de compuestos resultantes y/o por escisión de cualquier grupo (s) protector opcionalmente presente, y de la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula I o I'.

5 Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

La manipulación de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos así obtenibles se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

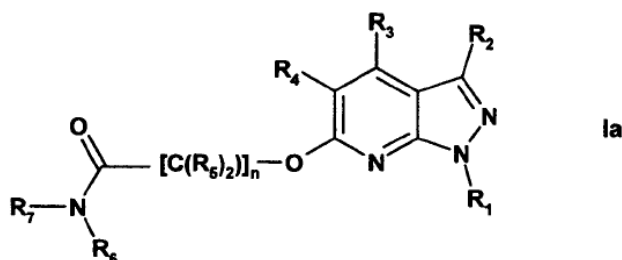
Salas de adición ácida se pueden producir a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa.

10 Los compuestos de fórmula (I) o (I') también se pueden preparar por procesos convencionales adicionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos, cuyos procesos son aspectos adicionales de la invención.

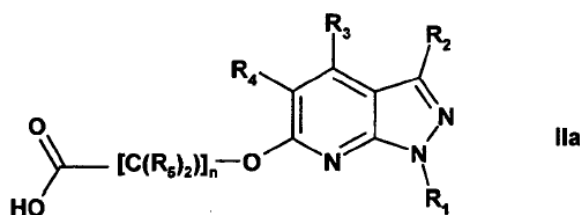
Los materiales de partida, por ejemplo, de las fórmulas IIIa, IVa, VIIIa, IXa y Xa, son conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, por ejemplo como se describe en los Ejemplos. En algunos casos, un intermediario de los esquemas 1, 2 o 3 puede ser conocido. En tal

15 situación, dicho intermediario podría ser utilizado como un punto de partida alternativo para el proceso de acuerdo con los esquemas 1, 2 o 3.

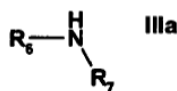
En un aspecto adicional, la invención también provee un proceso para la producción de compuestos de la fórmula I'a



20 en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y n son como se define bajo la fórmula I, la cual comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IIa



en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y n son como se define bajo la fórmula I, con un compuesto de la fórmula IIIa



25 en la cual R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como se define bajo la fórmula I, en la presencia de dicitohexilcarbodiimida, trihidrato de 1-hidroxibenzotriazol y dimetilformamida.

30 En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (I') y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser formulada para determinadas rutas de administración tales como la administración oral, la administración parenteral, y la administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de fórmula (I) o (I') pueden hacerse en una forma sólida incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes convencionales

inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- 5 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilen glicol; para tabletas también
- c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, si se desea
- 10 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Las tabletas pueden ser bien recubiertas con una película o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

- 15 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (I') en la forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente de
- 20 agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y saborizables. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la manufactura de las tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de aglomeración, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo
- 25 estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardamiento del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo,
- 30 carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contienen adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o
- 35 emulsificantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación y recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

- 40 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (I') con un vehículo. Los vehículos incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la rata para administrar el compuesto de la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el
- 45 dispositivo a la piel.

- Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para administración mediante un aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica en particular serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, aspersiones para el sol y similares. Son particularmente adecuados así para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes
- 50 potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Tal como se utiliza aquí una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o para una aplicación intranasal. Se suministran convenientemente en la forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo una

mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, aspersiones, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

5 La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de fórmula (I) o (I') como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

10 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de fórmula (I) o (I') pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se empaquetan preferiblemente usando materiales de los que se sabe evitan la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en kits de formulaciones adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de blíster, y paquetes de bandas.

15 La invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de salinidad, etc.

20 Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes para el retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglomerantes, excipientes, agentes para desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, tal como es conocido para una persona de experiencia normal en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329, incorporada aquí como referencia). Excepto el caso en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

30 Los compuestos de fórmula (I) o (I') en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras del receptor de orexina, por ejemplo como se indica en in-vitro y las pruebas in vivo como se provee en las siguientes secciones y son por lo tanto indicados para terapia.

35 Los compuestos preferidos de la invención muestran una inhibición de acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R a 10  $\mu$ M del compuesto de prueba de al menos 10%. En una realización de la invención, se excluyen los compuestos de la invención, descritos en la Tabla 6 que muestren una inhibición de la acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R a 10  $\mu$ M del compuesto de prueba de menos que 10%.

Compuestos preferidos adicionales de la invención muestran un valor de  $K_i$  para dicha acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R de al menos 1  $\mu$ M.

Compuestos preferidos adicionales de la invención muestran un valor de  $K_i$  para dicha acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R de al menos 500  $\mu$ M.

40 Compuestos preferidos adicionales de la invención muestran un valor de  $K_i$  para dicha acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R de al menos 100  $\mu$ M.

Compuestos preferidos adicionales de la invención muestran un valor de  $K_i$  para dicha acumulación de calcio en las células recombinantes que expresan al menos uno de hOx1R o hOx2R de al menos 50  $\mu$ M.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de:

45 i) trastornos del sueño;

ii) trastornos alimentarios;

iii) trastornos relacionados con sustancias;

iv) enfermedad de Alzheimer;

50 v) trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, tales como, depresión, ansiedad, adicciones, trastorno obsesivo compulsivo; neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis de ansiedad, trastorno distímico,

5 trastorno del ánimo, disfunción sexual, disfunción psicosexual; trastorno sexual; esquizofrenia, depresión maníaca, delirios, demencia, retraso mental severo y disquinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson; apoplejía isquémica o hemorrágica, migraña y trastornos neurodegenerativos que incluyen entidades nosológicas tales como complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; epilepsia por degeneración pálido-ponto-nigral, trastornos de ataques;

10 vi) enfermedades cardiovasculares; diabetes; asma; síndrome/enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; hipopituitarismo; tumor/adenoma de la hipófisis; enfermedades hipotalámicas; síndrome de Froehlich; enfermedades de la hipófisis, hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia; hiposmia); amenorrea funcional o psicogénica; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción hipotalámica-adrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de deficiencia de la hormona del crecimiento; deficiencia de crecimiento idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; hemorragia subaracnoidea; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; tolerancia alterada a la glucosa; vómitos y náuseas; enfermedad inflamatoria del  
15 intestino; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; incontinencia de vejiga urinaria por ejemplo incontinencia de urgencia; hiperalgesia; dolor; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor tal como hiperalgesia; causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor vago; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con infecciones; por ejemplo VIH; dolor post-quimioterapia; dolor post-apoplejía; dolor post-operatorio; neuralgia; condiciones asociadas con dolor visceral  
20 tales como síndrome del intestino irritable; migraña y angina;

vii) otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema orexina.

Los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos relacionados con sustancias y la enfermedad de Alzheimer.

25 Los "Trastornos de la alimentación" pueden ser definidos por comprender la disfunción metabólica, el control del apetito desregulado; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa. Esta ingesta de alimentos modificada patológicamente puede ser el resultado de trastornos del apetito (atracción o aversión por la comida); balance energético alterado (ingesta vs consumo); percepción alterada de la calidad de los alimentos (alto contenido en grasas o hidratos de carbono, de alta palatabilidad); disponibilidad de alimentos desequilibrada (dieta sin  
30 restricción o privación) o equilibrio de agua alterado.

"Los trastornos del sueño" incluyen insomnio, la narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionada con el sueño, síndrome de piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome de desfase horario, el síndrome del trabajo por turnos, síndrome de fase de sueño retrasado o adelantado. Insomnios se definen por comprender los trastornos del sueño asociados con el envejecimiento, tratamiento intermitente de insomnio crónico,  
35 insomnio transiente situacional (nuevo ambiente, ruido) o el insomnio de corto plazo debido a la tensión, el dolor, el dolor o la enfermedad.

"Trastornos relacionados con sustancias" incluyen abuso de sustancias, dependencia de sustancias y trastornos de abstinencia de sustancias, por ejemplo, retiro de la nicotina o el retiro de narcóticos.

40 Por lo tanto, como una realización adicional, la invención provee un compuesto de fórmula (I) o (I') en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento.

Como una realización adicional, la invención provee un compuesto de fórmula (I) o (I') en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para uso en terapia.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina.

45 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto que se caracteriza por una actividad anormal de los receptores de orexina.

50 En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad la cual es mejorada por la modulación, preferiblemente antagonismo, de los receptores de orexina. En otra realización, la enfermedad es seleccionada de la lista antes mencionada, convenientemente trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos relacionados con sustancias o la enfermedad de Alzheimer.

También se describe un método de tratamiento de una enfermedad la cual se mejora por la modulación, preferiblemente antagonismo, de los receptores de orexina que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (I') en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente

aceptable. En una realización adicional, la enfermedad es seleccionada de la lista antes mencionada, convenientemente trastornos del sueño, trastornos de la alimentación o enfermedad de Alzheimer.

También se describe un método de inhibición de la actividad del receptor de orexina en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) o (I').

- 5 En otra realización, la invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticamente activos.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención que disparará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o mejorará los síntomas, aliviará las condiciones, hará disminuir o retardar la progresión de la enfermedad, o evitará una enfermedad. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente, aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por los receptores de orexina, o (ii) asociado con la actividad del receptor de orexina, o (iii) caracterizado por la actividad anormal de los receptores de orexina, o (2) la reducción o la inhibición de la actividad de los receptores de orexina, o (3) la reducción o la inhibición de la expresión de receptores de orexina. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente la reducción o la inhibición de la actividad de los receptores de orexina, o al menos parcialmente la reducción o la inhibición de la expresión de receptores de orexina.

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un humano.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o enfermedad dados, o un descenso significativo en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico.

Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente (por ejemplo estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo estabilización de un parámetro físico) o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la prevención o retardo de la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

35 La composición o combinación farmacéutica de la invención pueden estar en unidad de dosificación de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de la misma que está siendo tratada. Un médico, un internista o un veterinario de habilidad ordinaria pueden determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para evitar, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

45 Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden ser aplicados *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea por vía entérica, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la invención puede ser establecida *in vitro* y en métodos *in vivo* descritos aquí.

55 El compuesto de la invención puede ser administrado bien sea simultáneamente con, o antes o después de, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención puede ser administrado por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.



Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

Abreviaturas:

	AcOH	ácido acético
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
5	D	día(s)
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DCM	diclorometano
	DIC	diciclohexilcarbodiimida
	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina (base de Hünig)
10	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	ESIMS	espectrometría de masas por ionización por electroaspersión
	EtOAc	acetato de etilo
15	Et <sub>2</sub> O	dietil éter
	H	hora(s)
	HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
	Hex	hexano
	HOBt	trihidrato de 1-Hidroxibenzotriazol
20	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	LCMS	espectrometría de masas cromatografía líquida
	Min	minuto(s)
	NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
	quant.	cuantitativo
25	R <sub>t</sub>	tiempo de retención
	R <sub>t</sub>	temperatura ambiente
	SCF	cromatografía de fluidos supercríticos
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
30	UPLC	Cromatografía Líquida de Ultra rendimiento
	Condiciones de HPLC: (% = porcentaje en volumen)	
	Método A: (R <sub>tA</sub> = tiempo de retención A)	

## ES 2 460 915 T3

Agilent serie 1100 &1200; Columna - Zorbax XDB -C18 5  $\mu$ , 150 x 4.6 mm; gradiente: A- TFA al 0.01% en agua/acetonitrilo B :metanol (1:1); 0-1 minutos 70A-30B; 1-6 minutos 30A-100B; 6-10 minutos 0A-30B; 10-12 minutos 70A-30B; temperatura de columna 40°C.

Método B: ( $R_{tB}$  = tiempo de retención B)

- 5 Agilent serie 1100 &1200; Columna - Zorbax XDB -C18 5  $\mu$ , 150 x 4.6 mm; gradiente: A- TFA al 0.01% en agua/acetonitrilo B:metanol (1:1); 0-1 minutos 95A-05B;1-6 minutos 95A-100B; 6-10 minutos 0A-05B;10-12 minutos 95A-05B; flujo 1.0 ml/minutos; temperatura de columna 40°C.

Método C: ( $R_{tC}$  = tiempo de retención C)

- 10 Agilent serie 1100 &1200; Columna - Zorbax XDB -C18 5  $\mu$ , 150 x 4.6 mm; gradiente: A- 5 mM Acetato de amonio en agua/acetonitrilo B; 0-1 minutos 70A-30B;1-6 minutos 30A-100B; 6-10 minutos 0A-30B;10-12 minutos 70A-30B; flujo 1.0ml/minutos; temperatura de columna 40°C.

Método D: ( $R_{tD}$  = tiempo de retención D)

- 15 Agilent serie 1100 &1200; Columna - Zorbax XDB -C18 5  $\mu$ , 150 x 4.6 mm; gradiente: A- 5 mM Acetato de amonio en agua/acetonitrilo B; 0-1 minuto 95A-05B;1-6 minutos 95A-100B; 6-10 minutos 0A-05B;10-12 minutos 95A-05B; flujo 1.0ml/minutos; temperatura de columna 40°C.

Método E: ( $R_{tE}$  = tiempo de retención E)

Agilent serie 1100; Columna - Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , 250 x 4.6 mm; isocrático: A- n-Heptano B-Etanol, 80:20; Flujo 0.8ml/minutos; temperatura de columna 40°C.

Condiciones LCMS/UPLC-MS:

- 20 Método A: ( $R_{tA}$  = tiempo de retención A)

Agilent serie 1100; LC-MSD; columna Mercury MS Synergi 2  $\mu$ , 20 x 4.0 mm; gradiente: A- ácido fórmico al 0.1% en agua /acetonitrilo B; 0-0.5 minutos 70A-30B;1.5-2.4 minutos 5A-95B; 2.5-3.0 minutos 70A-30B; flujo 2.0 ml/minutos; temperatura de columna 30°C.

Método B: ( $R_{tB}$  = tiempo de retención B)

- 25 Agilent serie 1100; LC-MSD; columna Mercury MS Synergi 2  $\mu$ , 20x4.0mm; gradiente: A- ácido fórmico al 0.1% en agua/acetonitrilo B; 0-0.5 minutos 30A-70B; 1.5-2.4 minutos 100B-0A; 2.5-3.0 minutos 30A-70B; flujo 2.0ml/minutos; temperatura de columna 30°C.

Método C: ( $R_{tC}$  = tiempo de retención C)

- 30 Agilent serie 1100; LC-MSD; columna Mercury MS Synergi 2  $\mu$ , 20 x 4.0 mm; gradiente: A- ácido fórmico al 0.1% en agua/acetonitrilo B; 0-0.5 minutos 30A-70B;1.5-2.4 minutos 10A-90B; 2.5-3.0 minutos 30A-70B; flujo 2.0ml/minutos; temperatura de columna 30°C.

Método D: ( $R_{tD}$  = tiempo de retención D)

- 35 Agilent serie 1100; LC-MSD; columna Atlantis C18 5  $\mu$ , 50 x 4.6 mm; gradiente: A- ácido fórmico al 0.1 % en agua/ácido fórmico al 0.1% B en 9:1 acetonitrilo: agua; 0-1.0 minutos 30A-70B;1.5-2.5 minutos 05A-95B; 2.5-3.0 minutos 05A-70B; 3.0-5.0 minutos 30A-70B flujo 0.8-1.0 ml/minutos; temperatura de columna 30°C.

Método E: ( $R_{tE}$  = tiempo de retención E)

Agilent serie 1100; LC-MSD; columna Mercury MS Synergi 2  $\mu$ , 20 x 4.0mm; gradiente: A- ácido fórmico al 0.1% en agua/acetonitrilo B; 0-0.5 minutos 95A-05B;1.5-2.4 minutos 10A-90B; 2.5-3.0 minutos 05A-95B; flujo 2.0ml/minutos; temperatura de columna 30°C.

- 40 Método F ( $R_{tF}$  = tiempo de retención F)

Waters 2795 Alliance HT; LC-MS; columna SunFire C18 20 x 4.6mm, 3.5  $\mu$ m, fase reversa; Eluyente A: agua/ Eluyente B: acetonitrilo, ambos que contienen ácido trifluoroacético al 0.1%; gradiente 05-100% B, en 4.0 minutos; Flujo 3.0 ml/minutos; temperatura de columna 45°C.

Método G ( $R_{tG}$  = tiempo de retención G)

## ES 2 460 915 T3

Waters UPLC Acquity-SQD: columna Acquity UPLC BEH C18 1.7  $\mu$ , 30 x 2.1 mm; A- ácido fórmico al 0.05% en agua/ácido fórmico al 0.04% B en metanol; 0 minutos 98A-2B; 0-0.15 minutos 90A-10B; 0.15-0.60 minutos 2A-98B; 0.60-1.10 minutos 2A-98B; 1.10-1.15 98A-2B; flujo 1.3ml/minutos; temperatura de columna 60°C.

Método H: ( $R_{tH}$  = tiempo de retención H)

- 5 Agilent serie 1100; LC-MSD; Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$  m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua+ TFA al 0.05 %/ acetonitrilo B + TFA al 0.05 %; 0 - 3.25 minutos 70A : 30B - 0A : 100B; 3.25 - 4.0 minutos 0A : 100B; 4.0 - 4.25 minutos 0A : 100B - 70A : 30 B; flujo 0.7 ml/minutos; temperatura de columna 35 °C.

Método I: ( $R_{tI}$  = tiempo de retención I)

- 10 Agilent serie 1100; LC-MSD; Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$  m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + TFA al 0.05 %/acetonitrilo B + TFA al 0.05 %; 0 - 3.25 minutos 100A : 0B - 0A : 100B; 3.25 - 4.0 minutos 100B; 4.0 - 4.25 minutos 0A : 100B - 100A : 0B; flujo 0.7 ml/minutos; temperatura de columna 35 °C.

Método J ( $R_{tJ}$  = tiempo de retención J)

- 15 Waters UPLC Acquity-SQD: columna Acquity HSS T3 1.8  $\mu$  m 2.1 x 50 mm; A ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio al 0.05 % en agua/ácido fórmico al 0.04% B en acetonitrilo; 0 - 1.40 minutos 98A : 2B - 2A : 98B, 1.40 - 2.15 minutos 2A : 98B, 2.15 - 2.20 minutos 98A : 2B; flujo 1.2ml/minutos; temperatura de columna 50°C.

Método K: ( $R_{tK}$  = tiempo de retención K)

Agilent serie 1100; LC-MSD; Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$  m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + TFA al 0.05 %/acetonitrilo B + TFA al 0.05 %; 0 - 3.25 minutos 60A : 40B - 0A : 100B; 3.25 - 4.0 minutos 100B; 4.0 - 4.25 minutos 0A : 100B - 60A : 40B; flujo 0.7 ml/minutos; temperatura de columna 35 °C.

- 20 Método L: ( $R_{tL}$  = tiempo de retención L)

Agilent serie 1100; LC-MSD; Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$  m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + TFA al 0.05 %/acetonitrilo B + TFA 0.05 %; 0 - 3.25 minutos 90A : 10B - 0A : 100B; 3.25 - 4.0 minutos 100B; 4.0 - 4.25 minutos 0A : 100B - 90A : 10B; flujo 0.7 ml/minutos; temperatura de columna 35 °C.

Método M: ( $R_{tM}$  = tiempo de retención M)

- 25 Agilent serie 1100; LC-MSD; Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$  m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + TFA al 0.05 %/acetonitrilo B + TFA al 0.05 %; 0 - 3.25 minutos 50A : 50B - 0A : 100B; 3.25 - 4.0 minutos 100B; 4.0 - 4.25 minutos 0A : 100B - 50A : 50B; flujo 0.7 ml/minutos; temperatura de columna 35 °C.

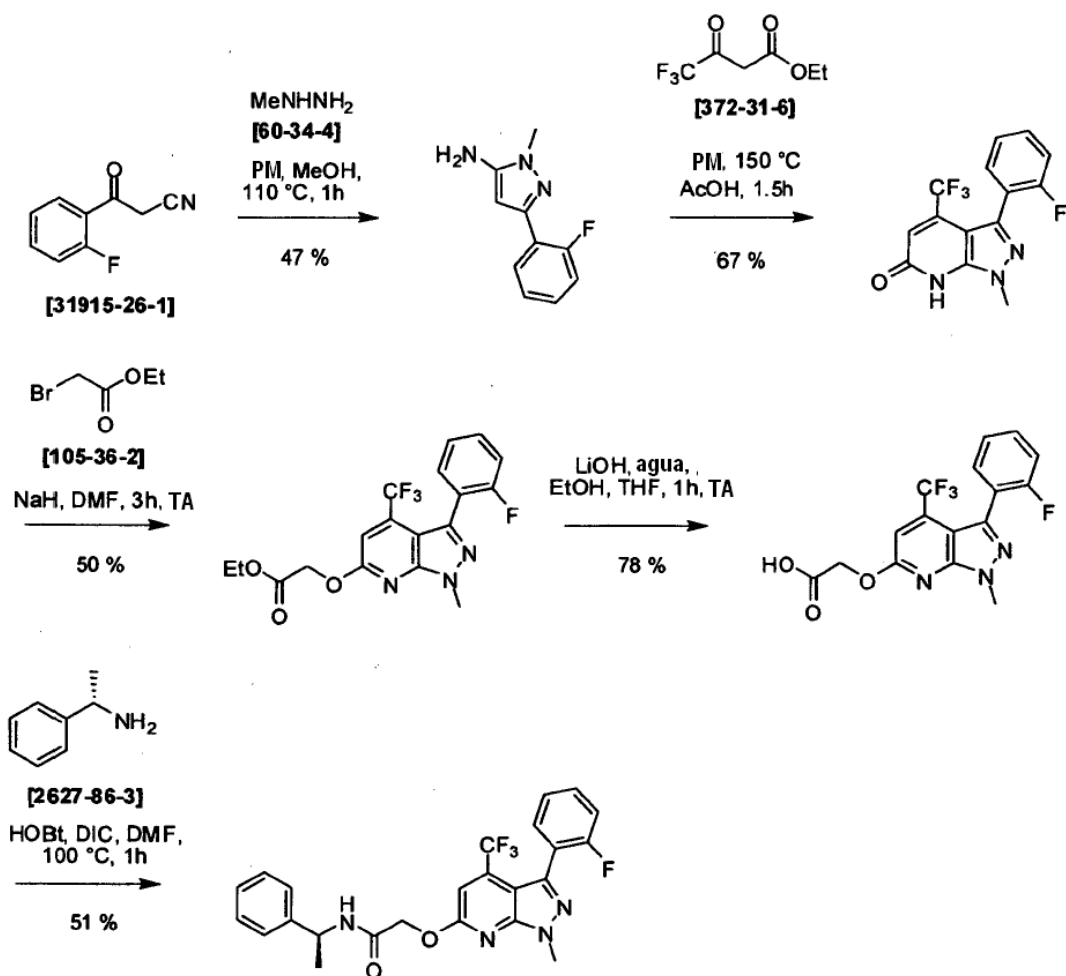
Método N ( $R_{tN}$  = tiempo de retención N)

- 30 Agilent 1100 Bin; ZMD2000; Ascentis Express FusedCore 2.1 x 30mm 2.7  $\mu$ m C18; A: agua + TFA al 0.05 %/ B: acetonitrilo + TFA al 0.04 %; B al 2% hasta B al 98% en 1.4 minutos, 0.75 minutos hasta B al 98%, B al 98% hasta B al 2% en 0.04 minutos; flujo 1.2 ml/minutos; temperatura de columna 50°C.

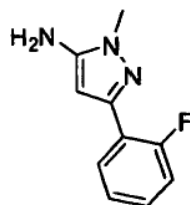
Instrumentos de 1H-RMN: Varian Mercury (300MHz), Bruker BioSpin (600MHz), Bruker (400MHz), Varian (400 MHz), Bruker Advance (600 MHz), Bruker BioSpin (360 MHz).

Método A:

- 35 **Ejemplo 1.1:** (S)-2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida

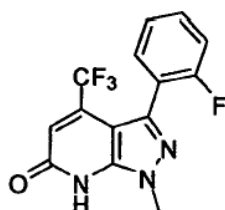


a) 3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina.



5 Una solución de 2-fluorobenzonitrilo (1.5 g, 9.19 mmol) y metil hidrazina (0.42 g, 9.19 mmol) en MeOH (15 ml) se calentó en un tubo sellado a 120°C durante 7 horas. La solución se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna (eluyente: EtOAc al 5% en hexano) para dar 830 mg (47 %) del compuesto del título. [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.95 (t, 1H), 7.35 -7.0 (m, 4H), 6.05 (d, 1H), 3.9 - 3.4 (m, 4H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 0.921 min; [M+H]<sup>+</sup> = 192.1]

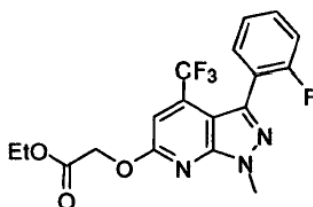
b) 3 - (2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ona



Una solución de 3-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (830 mg, 4.34 mmol) y etil éster del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (960 mg, 5.21 mmol) en ácido acético (5 ml) se irradió utilizando un microondas a 150°C durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua enfriada con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. El precipitado se filtró, se lavó dos veces con pentano y se secó bajo vacío, para dar 900 mg (67 %) del compuesto del título. [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 13.6 (s, 1H), 7.51-7.05 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 4.21 (s, 3H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.459 min; [M+H]<sup>+</sup> = 312.1]

5

c) 2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetato de etilo

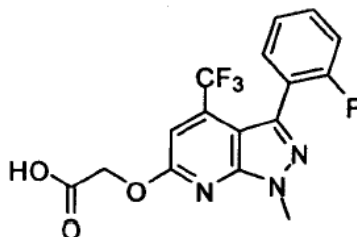


A una solución de 3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ona (280 mg, 0.89 mmol) en DMF (2 ml) se agregó bromo EtOAc (180.3 mg, 1.08 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se agregó hidruro de sodio (86.4 mg, 3.60 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua enfriada con hielo gota a gota y la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc: Hexano 5:95) para producir 180 mg (50%) del compuesto del título. [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.55 -7.04 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.33 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.32 (t, 3H); LCMS Rt<sub>C</sub> = 3.63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 398.0]

10

15

d) ácido 2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acético

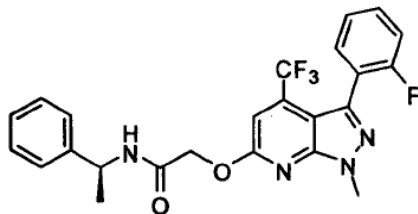


A una solución de 2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetato de etilo (180 mg, 0.45 mmol) en una mezcla de EtOH, THF y agua (2 ml/ 1 ml/ 0.5 ml) se agregó LiOH.H<sub>2</sub>O (76.1 mg, 1.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se agregó HCl acuoso para ajustar la mezcla de reacción a pH ~2. El precipitado resultante se filtró y se lavó dos veces con pentano (2 x 10 mL). El sólido obtenido se secó bajo vacío para proporcionar 130 mg (78%) del compuesto del título. [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.58 -6.95 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 4.15 (s, 3H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.681 min; [M+H]<sup>+</sup> = 370.1]

20

25

e) (S)-2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida



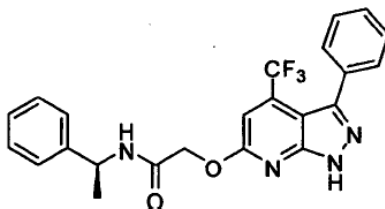
Una solución de ácido 2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acético (70 mg, 0.189 mmol), DIC (31.1 mg, 0.246 mmol) y HOBt (38.4 mg, 0.285 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó (S)-(-)-α-metil bencil amina (25.3 mg, 0.208 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua enfriada con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración. El producto crudo se re-cristalizó desde dietil éter para dar 46 mg

30

(51%) del compuesto del título. [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.55-7.05 (m, 9H), 7.01 (s, 1H), 6.55 (d, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.60 (d, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 5.384 min (98 %); LCMS Rt<sub>D</sub> = 3.055; [M+H]<sup>+</sup> = 473.1].

Los Ejemplos 1.2-1.77 se sintetizaron de acuerdo con el método A usando los intermediarios correspondientes.

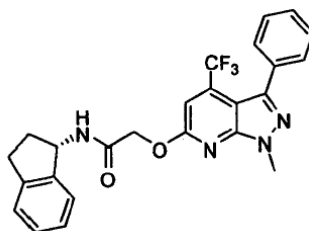
**Ejemplo 1.2:** (S)-2-(3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida



5

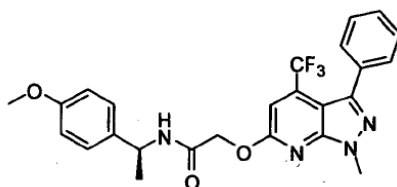
Una solución de ácido fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético (80 mg, 0.24 mmol), DIC (45 mg, 0.36 mmol) y HOBt (43 mg, 0.32 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó (S)-(-)-α-metil bencil amina (25.3 mg, 0.208 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. Después de la terminación de la reacción, se agregó agua enfriada con hielo (10 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa utilizando acetonitrilo/agua como fase móvil para producir el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 34%). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.55-7.42 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (d, 1 H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.99 (dd, 2H), 1.62 (d, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 5.688 (99 %) min; LCMS Rt<sub>D</sub> = 2.303; [M+H]<sup>+</sup> = 441.1]

15 **Ejemplo 1.3:** (S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida



Una solución de ácido (1-Metil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético (100 mg, 0.285 mmol), DIC (54 mg, 0.427 mmol) y HOBt (50 mg, 0.37 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó S-(+)-1-amino indano (42 mg, 0.313 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo agitada rápidamente para obtener el producto crudo como un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó bajo vacío. El producto se trituró en una mezcla de dietil éter (3 mL) y pentano (10 mL), se filtró y se secó para dar el compuesto del título puro como un sólido blanco (102 mg, 82 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.55-7.48 (m, 5H), 7.40-7.22 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.56 (q, 1H), 5.08 (dd, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.15-2.86 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 1 H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 6.067 (98 %) min; LCMS Rt<sub>E</sub> = 2.029, [M+H]<sup>+</sup> = 467.1; Punto de fusión= 203-205.2°C]

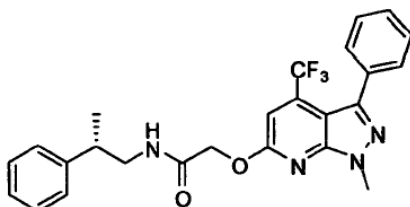
**Ejemplo 1.4:** (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida



30 Una solución de ácido (1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético (350 mg, 0.996 mmol), DIC (189 mg, 1.494 mmol) y HOBt (175 mg, 1.295 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó (S)-(-)-4-metoxi-α-metil bencil amina (166 mg, 1.096 mmol) a la mezcla de reacción a

temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo agitada rápidamente para obtener el producto crudo como un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó bajo vacío. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía de columna instantánea [(eluyente: EtOAc/hexano (1:3)] para dar el compuesto del título como un sólido blanco (305 mg, 63 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.58-7.39 (m, 5H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.99 (s, 1 H), 6.85 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 1.52 (d, 3H); HPLC Rt<sub>B</sub> = 5.933 minutos. (98 %); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.785, [M+H]<sup>+</sup> = 485.1; Punto de fusión = 172-174°C.]

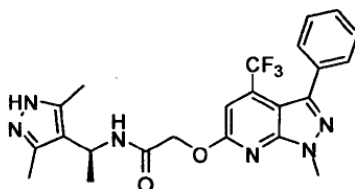
**Ejemplo 1.5:** (S)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-fenilpropil) acetamida



10 A Una solución de ácido (1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético (100 mg, 0.28 mmol), DIC (53 mg, 0.42 mmol) y HOBt (49 mg, 0.36 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó (S)-(+)-2-Fenil-propilamina (42 mg, 0.31 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se agregó agua enfriada con hielo (10 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla

15 de reacción se extrajo con dietil éter, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El sólido se trituroó con pentano (20 ml x 3) seguido de hexano (15 ml) para dar el compuesto del título como sólido blanco. (100 mg, 75 %). Punto de fusión= 91-93°C. C. [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.63-7.42 (m, 5H), 7.20-6.92 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.18-6.12 (m, 1H), 4.92 (dd, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 1.41 (d, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 6.325 minutos. (98 %); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.835, [M+H]<sup>+</sup> = 469.1]

20 **Ejemplo 1.6:** (S)-N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida

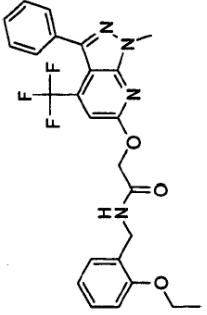
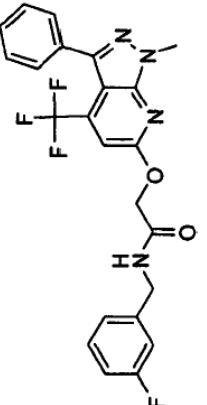
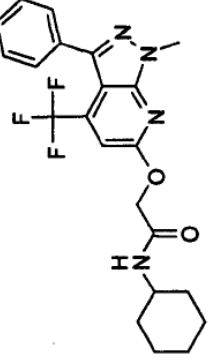
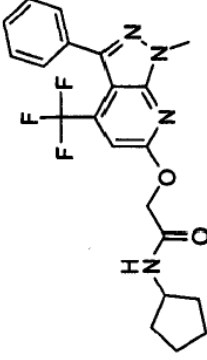


Una solución de ácido (1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético (1.35 g, 3.843 mmol), DIC (727 mg, 5.769 mmol) y HOBt (674 mg, 4.996 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante

25 15 minutos. Se agregó 1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il) etanamina (642 mg, 4.612 mmol) a la solución a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se agregó agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó bajo vacío. La mezcla racémica se sometió a separación cromatográfica preparativa quiral para dar el compuesto del título puro enantiomérico (165 mg) y el enantiómero R

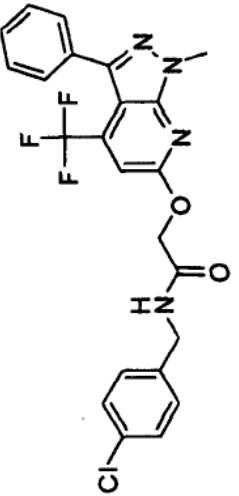
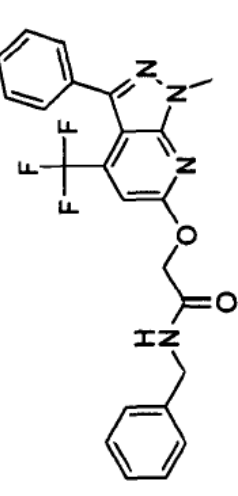
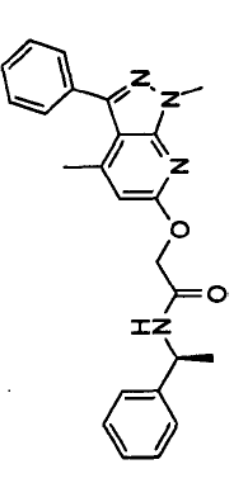
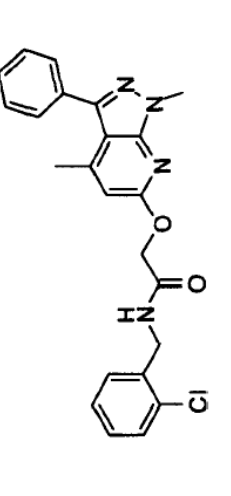
30 (165 mg, véase ejemplo 1.62). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.62-7.48 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.55 (d, 1 H), 5.33-4.92 (m, 3H), 4.1 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.55 (d, 3H); HPLC Rt<sub>E</sub> = 6.194 minutos.(98 %); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.382, [M+H]<sup>+</sup> = 473.1; Punto de fusión = 145-147 °C]

Tabla 1: Compuestos Número 1,7 al 1,77:

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.7		N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.696 (G)	485.2
1.8		N-(3-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.675 (G)	459.1
1.9		N-ciclohexil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.693 (G)	433.2
1.10		N-ciclopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.680 (G)	419.2



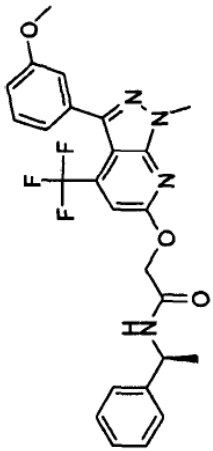
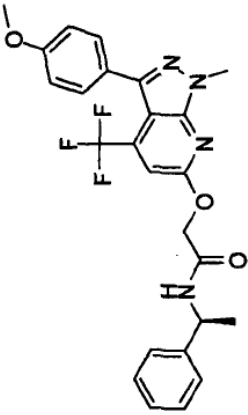
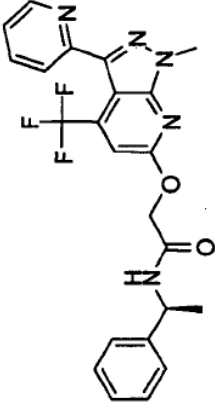
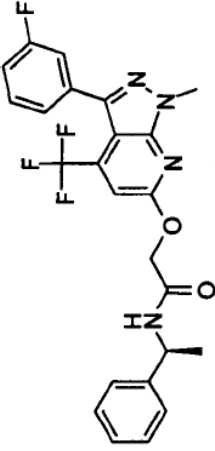
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.11		N-(4-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.689 (G)	475.1
1.12		N-bencil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.674 (G)	441.2
1.13		(S)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	2.42 (F)	401.5
1.14		N-(2-clorobencil)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	2.51 (F)	421.4

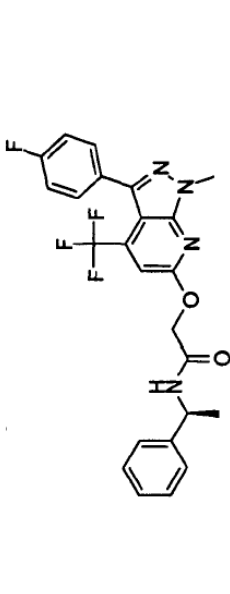
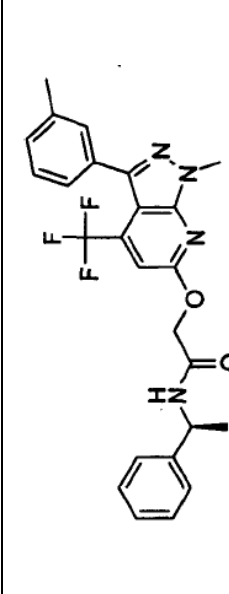
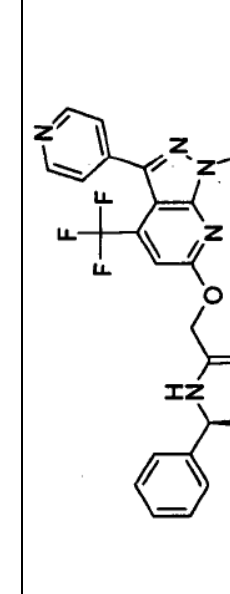
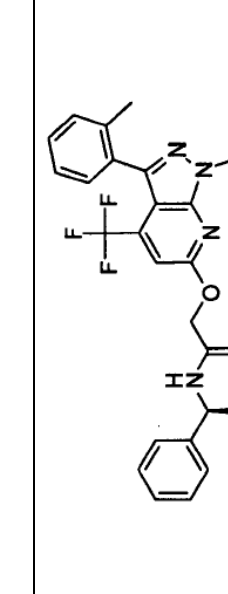
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.15		N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	2.28 (F)	431.6
1.16		2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida	2.63 (F)	429.6
1.17		(S)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	1.16 (D)	455.0
1.18		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	3.12 (D)	455.1

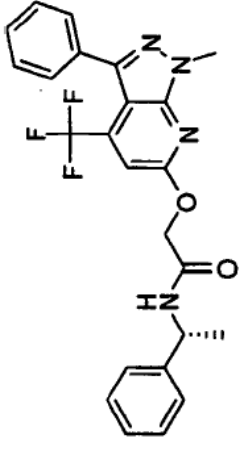
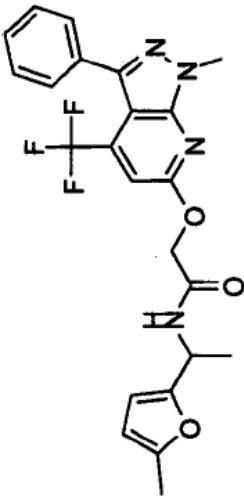
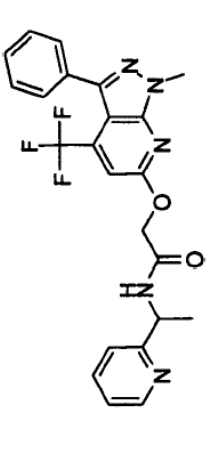
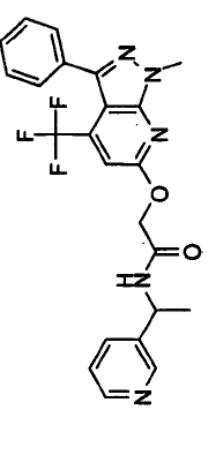
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.19		(S)-2-(3-(3-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	2.77 (D)	485.1
1.20		(S)-2-(3-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	2.74 (D)	484.9
1.21		(S)-2-(1-metil-3-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	1.72 (D)	455.8
1.22		(S)-2-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	3.28 (D)	473.1

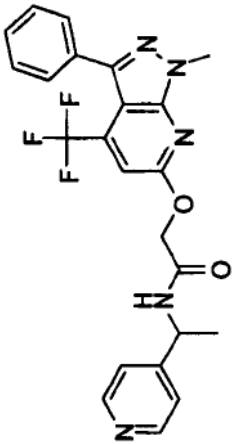
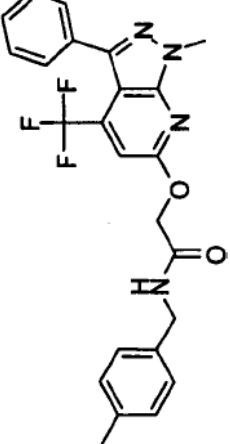
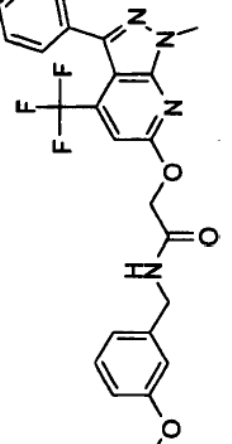
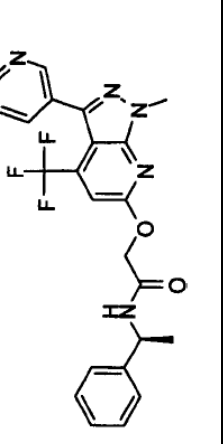
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.23		(S)-2-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	3.25 (D)	473.1
1.24		(S)-2-(1-metil-3-m-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	0.59 (C)	469.1
1.25		(S)-2-(1-metil-3-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	1.24 (C)	456.1
1.26		(S)-2-(1-metil-3-o-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	3.34 (D)	469.1

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.27		(R)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolol[3, b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	3.19 (D)	455.1
1.28		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolol[3, b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(5-metilfuran-2-il)etil)acetamida	3.21 (D)	459.1
1.29		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolol[3, b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-piridin-2-il)etil)acetamida	1.65 (D)	456.1
1.30		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolol[3, b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-piridin-3-il)etil)acetamida	1.07 (D)	456.1

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.31		4- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida	0.35 (C)	455.9
1.32		4- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metilbencil)acetamida	3.27 (D)	455.1
1.33		N-(3-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H- pirazolo [3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	2.83 (D)	471.1
1.34		(S)-2-(1-metil-3-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H- pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	1.74 (A)	456.1

(continuación)

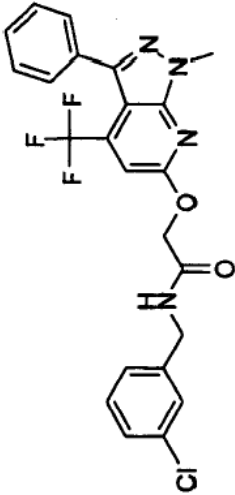
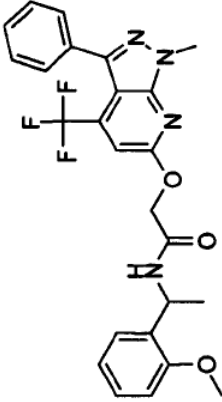
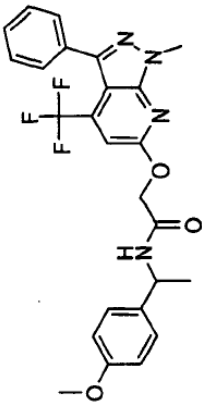
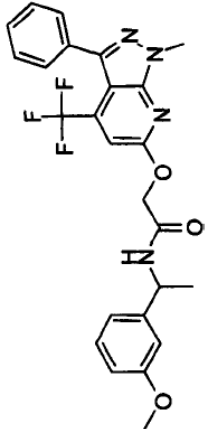
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.35		N-(1-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.38 (C)	474.0
1.36		N-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.5 (C)	489.0
1.37		(S)-2-(3-tert-butil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	2.13 (E)	435.1
1.38		N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazolo[4-yl]etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.38 (C)	473.1

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.39		N-(1-(1-etil-1H-pirazol-5-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.87 (E)	473.1
1.40		N-(1-(2,5-dimetiltiazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.5 (C)	490.0
1.41		N-(4-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.48 (C)	471.1
1.42		N-(2-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.97 (E)	459.0



(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.43		N-(3-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.53 (C)	474.9
1.44		N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.55 (C)	485.0
1.45		N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.98 (E)	485.1
1.46		N-(1-(3-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.98 (E)	485.0

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.47		(S)-2-(4-ciclopropil-1-metil-3-fenil-1H-pirazololo[3,4-b]piridin-6-iloxy)-N-(1-feniletil)acetamida	3.11 (D)	427.1
1.48		(S)-2-(1-metil-3-p-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazololo[3,4-b]piridin-6-iloxy)-N-(1-feniletil)acetamida	3.47 (D)	469.1
1.49		(S)-2-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazololo[3,4-b]piridin-6-iloxy)-N-(1-feniletil)acetamida	0.48 (C)	485.0
1.50		(S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazololo[3,4-b]piridin-6-iloxy)-N-(1-feniletil)acetamida	2.0 (E)	419.1

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.51		(S)-2-(3-ciclohexil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	2.17 (E)	461.1
1.52		(S)-2-(3-ciclopentil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	0.78 (C)	446.8
1.53		N-ciclopropil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.43 (C)	390.9
1.54		N-ciclobutil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.72 (A)	405.1

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.55		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-propilacetamida	1.68 (A)	393.1
1.56		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida	0.63 (C)	480.8
1.57		(S)-2-(3-(3-clorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	1.89 (A)	489.0
1.58		(S)-2-(3-(3-bromofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	1.91 (A)	533.0

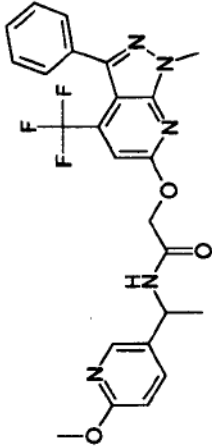
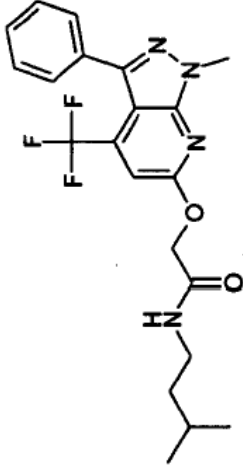
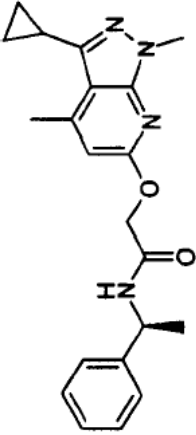
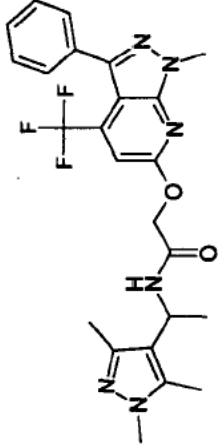
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.59		(R)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo)acetamida	0.5 (C)	485.2
1.60		(S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo)acetamida	0.56 (C)	485.3
1.61		(S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo)acetamida	0.41 (C)	485.0
1.62		(R)-N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo)acetamida	1.38 (A)	473.1

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.63		2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida	1.51 (F)	402.4
1.64		2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida	1.47 (F)	402.4
1.65		2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida	1.51 (F)	402.5
1.66		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metil bencil)acetamida	3.27 (D)	455.1

(continuación)

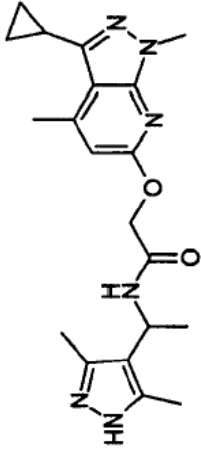
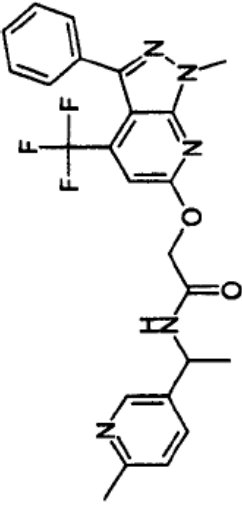
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.67		N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-ilo)acetamida	1.67 (A)	486.1
1.68		N-isopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-ilo)acetamida	0.56 (C)	421.1
1.69		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-ilo)N-(1-feniletil)acetamida	1.72 (C)	364.9
1.70		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-ilo)N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	1.64 (C)	487.1

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS RT [min] (método)	$_{-}[\text{H}+\text{W}]$
1.71		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	1.69 (C)	395.0
1.72		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	0.92 (C)	397.2
1.73		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((S)-1-feniletil)propanamida (diastereoisómero 1)	0.53 (C)	469.0
1.74		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((S)-1-feniletil)propanamida (diastereoisómero 2)	0.59 (C)	469.2
1.75		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida	1.66 (A)	377.1

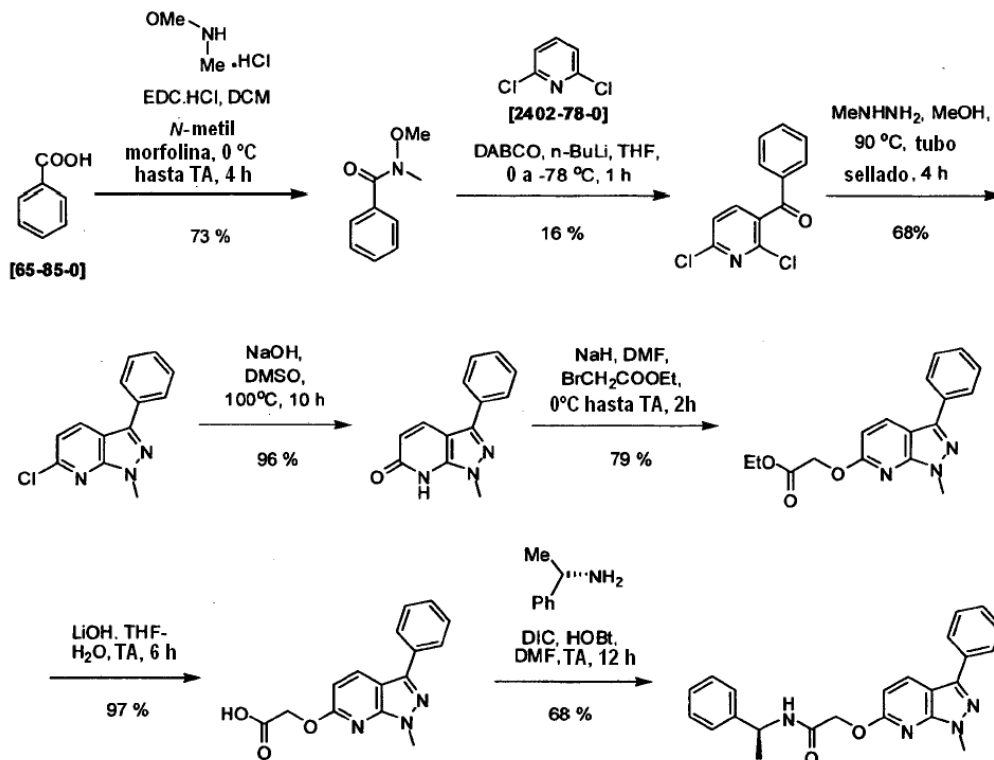


(continuación)

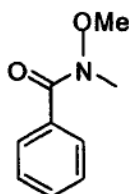
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
1.76		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3, 5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	0.33 (A)	383.2
1.77		2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida	0.61 (A)	470.1

Método B:

**Ejemplo 2.1:** (S)-2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-yloxy)-N-(1-feniletil)acetamida



a) N-metoxi-N-metilbenzamida

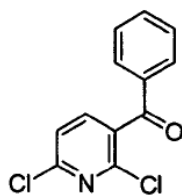


5

10

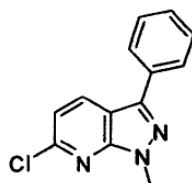
Se agregó clorhidrato de *N,O*-dimetil hidroxil amina (4.393 g, 45.037 mmol) a una solución agitada de ácido benzoico (5.0 g, 40.943), EDC.HCl (9.418 g, 49.132) y *N*-metil morfolina (4.141 g, 40.943 mmol) en diclorometano (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se agregó dietil éter y la mezcla se extrajo con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La concentración de la capa orgánica proporcionó el compuesto del título como un líquido incoloro (4.933 g, 73 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8 7.72-7.64 (m, 2H), 7.52-7.36 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 6.281 minutos. (98 %); LCMS Rt<sub>A</sub> = 0.38 min; [M+H]<sup>+</sup> = 166.1]

b) (2,6-dicloropiridin-3-il)(fenil) metanona.



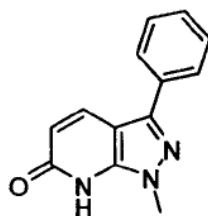
Se agregó n-BuLi (1.6 M en hexano, 13.94 mL, 22.298 mmol) gota a gota a una solución enfriada (-78°C) de 1, 4-diazabicyclo[2.2.2]octano (2.501 g, 22.298 mmol) en THF seco (40 mL) y se agitó durante 1 hora. Se agregó 2,6-Dicloropiridina (3.684 g, 20.272 mmol) por porciones a la mezcla de reacción mientras que el color de la mezcla de reacción se volvió a rosa pálido. Se continuó agitando durante 1 hora a -78°C. Se agregó N-metoxi-N-metilbenzamida (3.0 g, 22.298 mmol) en THF seco (10 mL) gota a gota a la mezcla de reacción (el color cambia a naranja y luego lentamente a amarillo) y se continuó la agitación durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración de la capa orgánica proporcionó el producto crudo como un aceite de color amarillo pálido. El compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc al 3% en hexano) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.736 g, 16.1 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.84-7.76 (m, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.422 (d, 1H); HPLCA Rt = 4.851 minutos. (94 %); LCMS Rt<sub>A</sub> = 0.471 min; [M+H]<sup>+</sup> = 251.9]

c) 6-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo [3,4-b]piridina



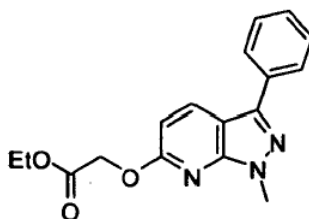
Una mezcla de (2,6-dicloropiridin-3-il)(fenil) metanona (0.7 g, 2.776 mmol) y metil hidrazina (0.256 g, 5.553) en metanol (7 mL) se calentó a 90°C en un tubo sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó dietil éter. La capa orgánica se lavó con un exceso de agua, seguido de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración de la capa orgánica proporcionó el producto crudo en forma de un sólido amarillo pálido. El producto se purificó por cromatografía de columna (EtOAc al 5% en hexano) para dar el compuesto del título (0.455 g, 68%) como un sólido blanco. [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.26 (d, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.56-7.39 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 4.18 (s, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 5.880 minutos. (97 %); LCMS Rt<sub>C</sub> = 1.990 min; [M+H]<sup>+</sup> = 244.0; Punto de fusión = 94-96 °C]

d) 1-metil-3-fenil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-6 (7H)-ona



Una mezcla de NaOH acuoso (0.64 g, 16.00 mmol en H<sub>2</sub>O 2.0 mL) y 6-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridina (0.39 g, 1.6 mmol) en DMSO (2.0 ml) se calentó a 100°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con HCl diluido. Se obtuvo un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con dietil éter dietílico y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como sólido blanco (0.345 g, 96 %). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.27 (d, 1 H), 7.92 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 6.46 (d, 1H), 3.9 (s, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 6.802 min (99.7 %); LCMS Rt<sub>A</sub> = 0.360 min; [M+H]<sup>+</sup> = 226.0]

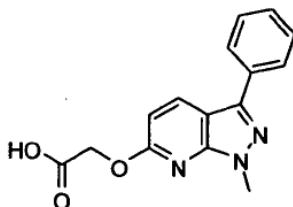
e) 2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetato de etilo



Se agregó NaH (0.115 g, 2.886 mmol) a una solución enfriada con hielo de 1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ona (0.325 g, 1.443 mmol) en DMF (5,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó

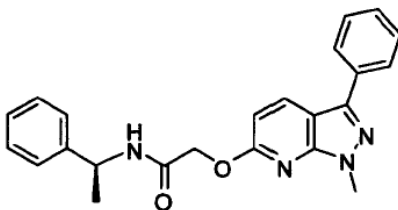
5 bromoacetato de etilo (0.482 g, 2.886 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, el exceso de NaH se detuvo mediante la adición de agua enfriada con hielo. Se agregó dietil éter y la mezcla se extrajo con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La concentración de la capa orgánica proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.353 g, 79 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.2 (d, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.54-7.36 (m, 3H), 6.79 (d, 1 H), 5.0 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.30 (t, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 5.555 min (95 %); LCMS Rt<sub>C</sub> = 1.967 min; [M+H]<sup>+</sup> = 312.1]

f) ácido 2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acético



10 Una mezcla de 2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetato de etilo (0.33 g, 1.059 mmol) y LiOH acuoso (0.446 g, 10.599 mmol en H<sub>2</sub>O 3.0 mL) en THF (3.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl diluido y se diluyó con dietil éter. La capa orgánica se extrajo con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La concentración de la capa orgánica proporcionó el producto crudo como un sólido blanco. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (eluyente: EtOAc al 75% en hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.291 g, 97 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.21 (d, 1 H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.52-7.35 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.02 (s, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 4.315 min (97 %); LCMS Rt<sub>C</sub> = 0.389 min; [M+H]<sup>+</sup> = 283.9]

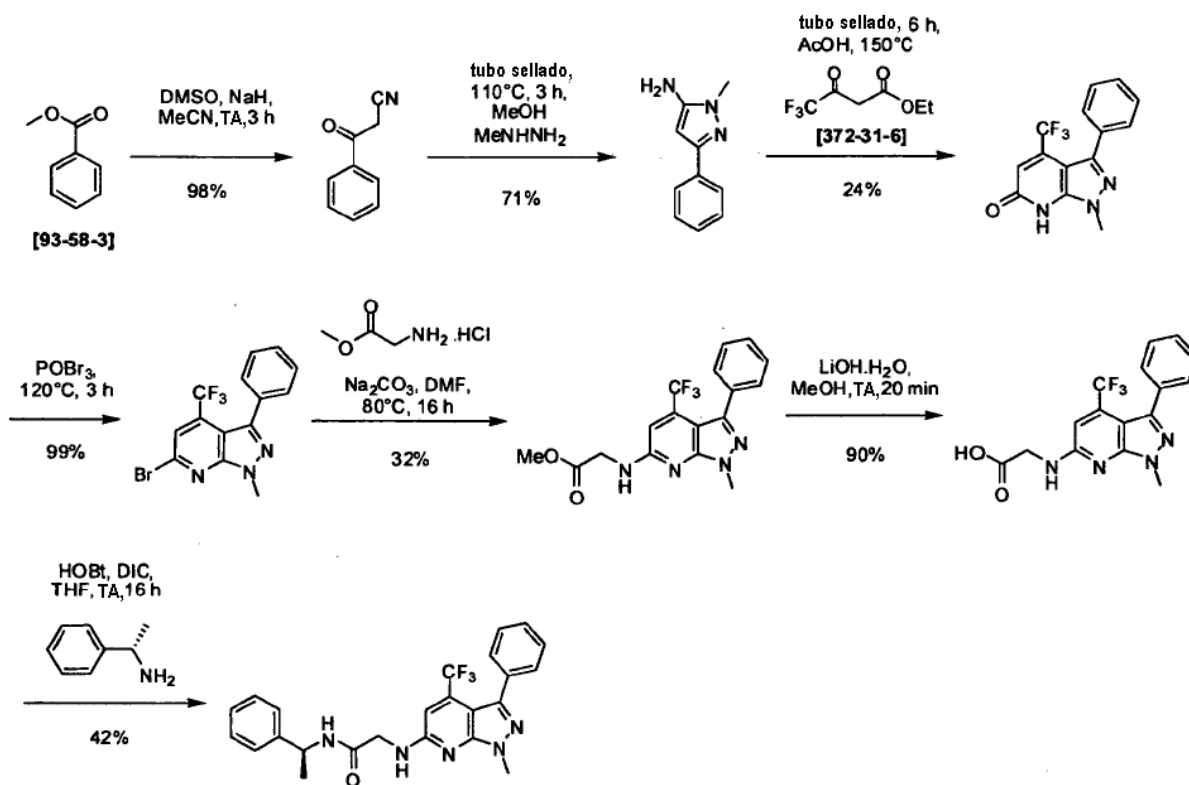
g) (S)-2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida



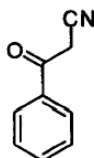
20 Una solución de ácido 2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acético (0.14 g, 0.494 mmol), DIC (0.094 g, 0.744 mmol) y HOBt (0.087 g mg, 0.644 mmol) en DMF (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó (S)-(-)-α-metil bencil amina (0.072 g, 0.594 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó dietil éter y la mezcla se lavó con agua, seguido de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración de la capa orgánica proporcionó el producto crudo como un sólido blancuzco. El producto se purificó por HPLC preparativa utilizando acetonitrilo/agua como fase móvil para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.133 g, 68 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.22 (d, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.55-7.38 (m, 3H), 7.37-7.21 (m, 5H), 6.73 (d, 1 H), 6.61 (d, 1H), 5.35-5.21 (m, 1 H), 4.99 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.53 (d, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 5.273 min (98 %) LCMS Rt<sub>E</sub> = 1.921 min; [M+H]<sup>+</sup> = 387.1; Punto de fusión = 55-56 °C]

Método C:

30 **Ejemplo 3.1:** (S)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilamino)-N-(1-feniletil)acetamida

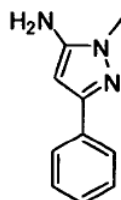


a) 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo



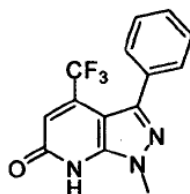
- 5 Se agregó NaH (3.8 g, 95 mmol) a una solución de acetonitrilo enfriada con hielo (5.6 ml, 1.095 mmol) en DMSO (3.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó benzoato de metilo (10.0 g, 73.0 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 2 horas. El exceso de NaH se detuvo mediante adición de agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se trató con HCl diluido (pH ~2) para obtener un sólido blanco el cual se recogió por filtración y se secó bajo vacío. El sólido se trituro con una mezcla de hexano y dietil éter (1:1) para dar un sólido blanco (10.5 g, 98 %). [ $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.98-7.88 (m 2H), 7.71-7.45 (m, 3H), 4.12 (s, 2H)]
- 10

b) 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina



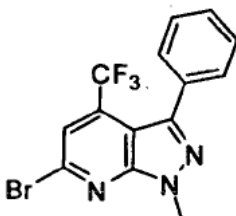
- 15 Una mezcla de acetonitrilo de benzoilo (2.0 g, 13.778 mmol) y metil hidrazina (0.698, 15.156 mmol) en metanol (10 mL) se irradió bajo condiciones de microondas a 110°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo agitada rápidamente. El sólido obtenido se recogió por filtración, se secó bajo vacío y se trituro con una mezcla de pentano-hexano (~ 10 mL) para dar un sólido blanco (1.7g, 71 %). [ $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.82-7.65 (m, 2H), 7.45-7.20 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); LCMS  $R_{\text{tA}}$  = 0.824 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 174.1]

c) 1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ona



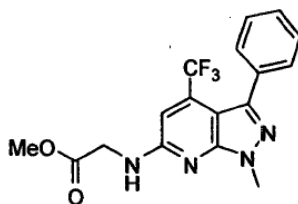
5 Se calentó una mezcla de 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1.7 g, 9.815 mmol) y etil éster del ácido 4,4,4-Trifluoro-3-oxo-butírico (2.168 g, 11.776 mmol) en ácido acético (3.0 ml) a 150°C durante 10 horas en un tubo sellado bajo agitación constante. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo agitada rápidamente para obtener el producto bruto como un sólido. El producto se recogió por filtración y se secó bajo vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: EtOAc al 35% en hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.7 g, 24%). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 13.65 (s, 1H), 7.52-7.37 (m, 5H), 6.78 (s, 1 H), 4.20 (s, 3H); LCMS Rt<sub>c</sub> = 1.430 min; [M+H]<sup>+</sup> = 294.0]

10 d) 6-bromo-1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridina



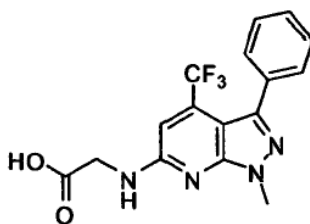
15 Una mezcla de 1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6 (7H)-ona (1.0 g, 3.4 mmol) y POBr<sub>3</sub> (0.962 g, 3.4 mmol) se calentó a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo agitada rápidamente para obtener un producto sólido. El producto se recogió por filtración y se secó bajo vacío para producir un sólido de blancuzco. (1.20 g, 99 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.55-7.38 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.42 (t, 1 H), 4.32 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); LCMS Rt<sub>c</sub> = 0.469 min; [M+H]<sup>+</sup> = 364.8]

e) metilo 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-6-ilamino)acetato



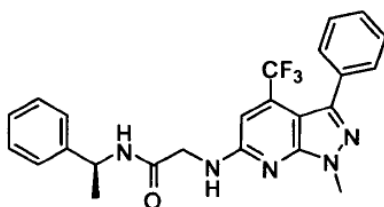
20 A una mezcla agitada de 6-bromo-1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0.15 g, 0.422 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.135 g, 1.267 mmol) en DMF seco (6.0 ml), se agregó metil éster de glicina x HCl (0.08 g, 0.633 mmol) a temperatura ambiente y calentada a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo agitada rápidamente. El compuesto crudo se extrajo con EtOAc y se purificó por cromatografía de columna (eluyente: EtOAc al 10% en hexano) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.05 g, 32 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.55-7.38 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.42 (t, 1 H), 4.32 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); LCMS Rt<sub>c</sub> = 0.469 min; [M+H]<sup>+</sup> = 364.8]

f) ácido 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-6-ilamino)acético



5 A una solución de metilo 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilamino)acetato (0.045 g, 0.123 mmol) en etanol (2.0 mL), se agregó LiOH acuoso x H<sub>2</sub>O (0.026 g, 0.618 mmol en 0.1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los solventes orgánicos se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla de reacción se acidificó con HCl al 10% (pH ~2) para obtener un sólido blanco el cual se filtró a través de un embudo y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.036 g, 90%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.15 (d, 2H), 3.92 (s, 3H); LCMS Rt<sub>C</sub> = 0.39 min; [M+H]<sup>+</sup> = 351.1]

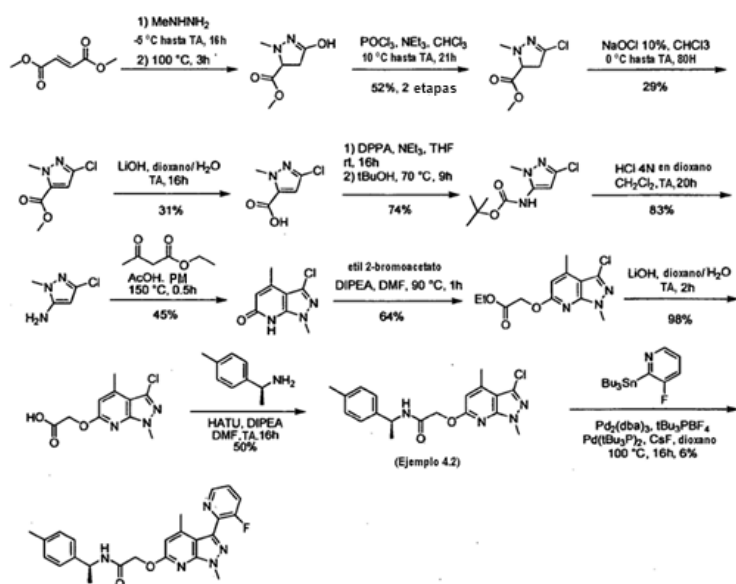
g) (S)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilamino)-N-(1-feniletil)acetamida



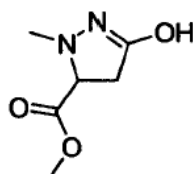
10  
15 Una solución de ácido 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilamino) acético (0.035 g, 0.095 mmol), DIC (0.018 g, 0.143 mmol) y HOBt (0.020 g, 0.143 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó (S)-(-)-α-metil bencil amina (0.013 g, 0.104 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el producto precipitado se recogió por filtración y se secó bajo vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa utilizando acetonitrilo/agua como fase móvil para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.018 g, 42 %). [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.52-7.38 (m, 4H), 7.32-7.21 (m, 6H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.51 (t, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.20 (dd, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.52 (d, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 5.294 (98 %) min; LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.682 min; [M+H]<sup>+</sup> = 454.1]

20 Método D:

**Ejemplo 4.1:** (S)-2-((3-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-yl)oxi)-N-(1-(p-tolulietil) acetamida

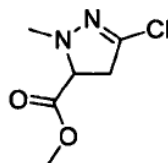


a) metilo 3-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato



5 Se agregó metil hidrazina (12 ml, 228 mmol) gota a gota a dimetil fumarato (32.8 g, 228 mmol) a -5°C. La mezcla se agitó bajo calentamiento hasta temperatura ambiente durante 16 horas y después se calentó a 100°C durante 3 horas. El producto de reacción crudo (36 g, cuantitativo) se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.  $[[M+H]^+ = 159.1]$

b) metilo 3-cloro-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato

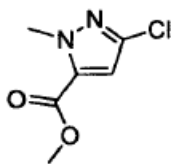


10 A una solución de  $POCl_3$  (31.8 ml, 341 mmol) y  $NEt_3$  (47.6 ml, 341 mmol) en  $CHCl_3$  (100 ml) a -5°C se agregó una solución de metilo 3-hidroxi-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato (36 g, 228 mmol) en  $CHCl_3$  (100 ml). Después de 1 hora a esta temperatura, la mezcla se agitó durante otras 20 horas bajo calentamiento hasta temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con  $CHCl_3$ . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporaron bajo presión reducida.

15 Esto produjo el compuesto del título (21 g, 52%) el cual fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $[LCMS Rt_j = 0.63 \text{ min}; [M+H]^+ = 177.0, 179.0]$

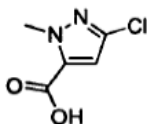
c) metilo 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato





5 Se agregó metilo 3-cloro-1-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato metilo (21 g, 119 mmol) gota a gota a hipoclorito de sodio (95 ml, 155 mmol) bajo enfriamiento con hielo. A continuación, se retiró el baño de hielo y se continuó agitando durante 72 horas. La fase orgánica se separó, se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (solución acuosa al 10%) y agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó por destilación (bp 35°C, 0.2 mbar), seguido por cromatografía de columna (eluyente hexano al 80% en EtOAc) para producir 6.0 g (29%) del compuesto del título. [1 H-RMN (DMSO- $d_6$ , 360 MHz)  $\delta$  6.96 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.07 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)]

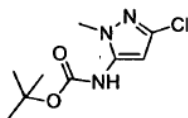
d) ácido 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



10 A una solución de metilo 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (6.0 g, 34.4 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y  $\text{LiOH}$  (1.65 g, 68.7 mmol). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y después la fase acuosa se acidificó por adición gota a gota de  $\text{HCl}$  concentrado. El residuo resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (5.0 g, 91%). [1H-RMN (DMSO- $d_6$ , 360 MHz)  $\delta$  13.77 (br. s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.05 (s, 3H); UPLC-MS  $R_{t_j}$  = 0.47 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 160.9, 163.0]

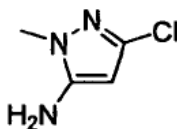
15

e) tert-butil (3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato



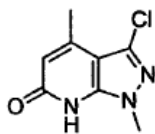
20 A una solución de ácido 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (2.0 g, 12.46 mmol) en THF (20 ml) se agregó  $\text{Net}_3$  (2.60 ml, 18.68 mmol) y difenil fosforil azida (5.14 g, 18.68 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después, se agregó *tert* butanol (2.4 ml, 24.9 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 9 horas. Entonces, los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyente hexano al 60% en EtOAc) para producir 2.13 g (74%) del compuesto del título. [1 H-RMN (DMSO- $d_6$ , 360 MHz)  $\delta$  9.55 (br. s, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); UPLC-MS  $R_{t_j}$  = 0.93 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 232.2, 234.2]

25 f) 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-amina



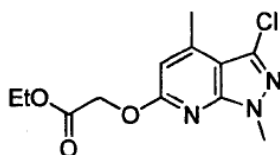
30 Una solución de tert-butilo (3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato (3.1 g, 9.1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se trató con  $\text{HCl}$  (3 ml, 4 N en dioxano). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregó más  $\text{HCl}$  (2 ml, 4 N en dioxano). Después de otras 4 horas, los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por recristalización de dietil éter para producir 1.26 g (83%) del compuesto del título como un sólido blanco como clorhidrato. cloruro. [1 H-RMN (DMSO- $d_6$ , 360 MHz)  $\delta$  7.60-7.10 (br. s, 3H), 5.27 (d, 1 H), 3.10 (s, 3H); UPLC-MS  $R_{t_j}$  = 0.42 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 131.9, 133.9]

g) 3-cloro-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ona



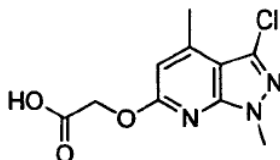
- 5 A una solución de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-amina (1.26 g, 7.50 mmol) en ácido acético (5 ml) se agregó etil 3-oxibutanoato (1.42 ml, 11.25 ml). La suspensión se irradió utilizando un microondas a 150°C durante 0.5 horas. Después, el solvente se eliminó bajo presión reducida. La recrystalización desde tert-butil metil éter proporcionó el compuesto del título (771 mg, 45%) como un sólido blanco. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 6.23 (br. s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 0.65 min; [M+H]<sup>+</sup> = 197.9, 199.9]

h) Etil 2-((3-cloro-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)acetato



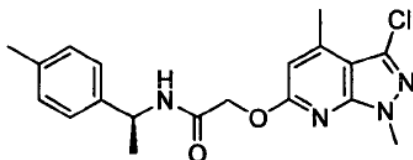
- 10 Se disolvió 3-cloro-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ona (720 mg, 3.64 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Luego, se agregaron DIPEA (1.04 g, 8.0 mmol) y etil 2-bromoacetato (0.60 ml, 5.5 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente hexano al 70% en EtOAc) para producir 664 mg (64%) del compuesto del título. [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 6.67 (s, 1 H), 4.98 (s, 2H) 4.17 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.19 (t, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 1.13 min; [M+H]<sup>+</sup> = 284.0, 286.0]

- 15 i) ácido 2-((3-cloro-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)acético



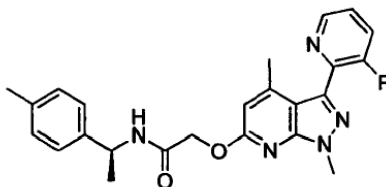
- 20 A una solución de Etil 2-((3-cloro-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)acetato en dioxano (5 ml) se agregaron H<sub>2</sub>O (2.5 ml) y LiOH (111 mg, 4.65 mmol). Después de 2 horas, se agregó más agua y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Entonces, la fase acuosa se acidificó por adición gota a gota de HCl concentrado hasta que el producto se precipitó. El compuesto del título (580 mg, 98%) se filtró y se secó bajo presión reducida. [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 6.62 (s, 1H), 4.98 (s, 2H) 3.84 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 0.81 min; [M+H]<sup>+</sup> = 255.9, 258.0]

j) (S) -2 - ((3-cloro-1,4-dimetil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida



- 25 A una solución de ácido 2-((3-cloro-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)acético en DMF (5 ml) se agregó HATU (1.03 g, 2.72 mmol) y DIPEA (1.2 ml, 6.81 mmol). Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se agregó (S)-1-(p-toluidil)amina (0.43 ml, 2.95 mmol) a la mezcla. Después de 16 horas, se agregó agua y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna (eluyente hexano al 60% en EtOAc) dio 420 mg (50%) del compuesto del título. [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.51 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (d, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 1.15 min; [M+H]<sup>+</sup> = 373.1, 375.1]

k) (S)-2-((3-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida



5 A un tubo sellado se agregaron (S)-2-((3-cloro-1,4-dimetil-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida (50 mg, 0.13 mmol), Pd[P(tBu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (3,4 mg, 6.7 mmol), CsF (45 mg, 0.30 mmol), [(t-Bu)<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub> (3.9 mg, 0.013 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.1 mg, 6.7 mmol). El tubo se evacuó y se lavó 3 veces con argón y después se  
 10 agregó 3-fluoro-2-tributylestannil-piridina (104 mg, 0.27 mmol) en dioxano (1 ml) y la suspensión se calentó a 100°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregaron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y solución de NaHCO<sub>3</sub> y se separaron las fases. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los solventes se bajo a presión reducida. La purificación usando cromatografía de fase reversa preparativa (columna LC SunFire C18 OBD) seguido por la liberación de la base libre (cartucho SPE SCX-1, eluyente NH<sub>3</sub> 7M en metanol) produjo el compuesto del título (3.7 mg, 6%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.59 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91 (t, 1 H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.64 (s, 1 H), 4.96 (q, 1 H), 4.87 (d, 1H), 4.84 (d, 1 H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.37 (d, 3H); UPLC-MS Rt<sub>j</sub> = 1.08 min; [M+H]<sup>+</sup> = 434.1]

Tabla 2: Compuestos Números 4.2 hasta 4.13

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
4.2		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(oxazol-2-il)-1 H-pirazo[3,4-b]piridin-6-ilo)xi)-N-(1-p-toluil)etil)acetamida	1.07 (J)	406.2
4.3		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-ilo)xi)-N-(1-p-toluil)etil)acetamida	1.03 (J)	419.4
4.4		(S)-2-(3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-ilo)xi)-N-(1-p-toluil)etil)acetamida	1.04 (J)	433.2

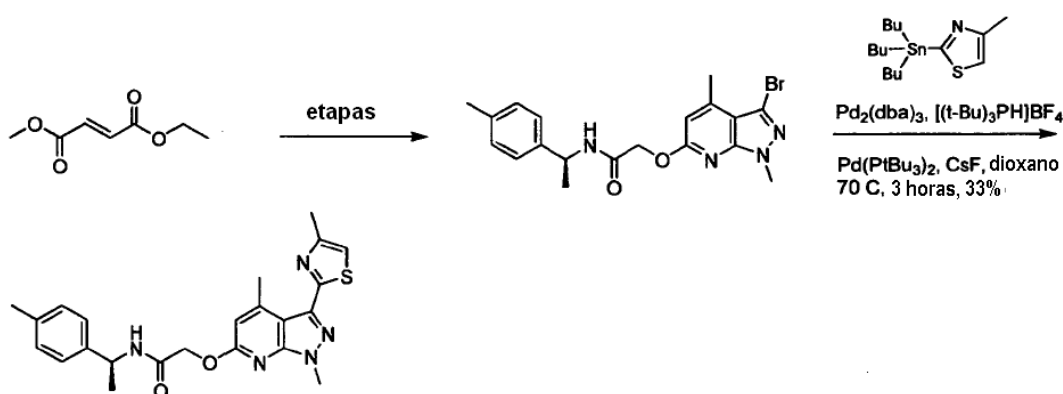
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
4.5		(S)-2-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.04 (J)	433.2
4.6		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	0.95 (J)	419.2
4.7		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(3-imidazol-2-il)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	0.97 (J)	417.2
4.8		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(2-pirazin-2-il)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.06 (J)	417.2
4.9		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.18 (J)	430.2
4.10		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(4-tiazol-4-il)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.08 (J)	422.2

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
4.11		(S)-2-(1, 4-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirazolo [3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	0.76 (J)	419.2
4.12		(S)-2-(3-(6-metoxipirazin-2-il)-1, 4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluil)etil)acetamida	1.14 (J)	447.2
4.13		(S)-2-(1, 4-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazolo [3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluil)etil)acetamida	0.79 (J)	419.2

Método E:

**Ejemplo 5.1:** (S)-2-((1,4-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3.4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida

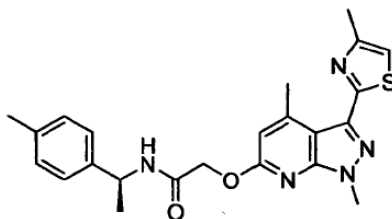
5

a) (S)-2-((3-bromo-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida

El compuesto del título es preparado en analogía al ejemplo descrito en el ejemplo 4.1, pero partiendo del etilo metilo fumarato y utilizando POBR<sub>3</sub> en lugar de POC<sub>3</sub>. [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (d, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 1.18 min; [M+H]<sup>+</sup> = 417.1, 419.1]

10

b) (S)-2-((1,4-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida



5 A un tubo sellado se agregaron (S)-2-((3-bromo-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida (60 mg, 0.14 mmol), Pd[P(t-Bu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (3.7 mg, 7.2 mmol), CsF (48 mg, 0.32 mmol), [(t-Bu)<sub>3</sub>PH]BF<sub>4</sub> (4.2 mg, 14 mmol), y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.6 mg, 7.2 mmol). El tubo se evacuó y se purgó con argón 3 veces y luego se agregó tributil(4-metil-1,3-tiazol-2-il) (112 mg, 0.29 mmol) en dioxano (1 ml). La suspensión se calentó a 70°C durante 3 horas. Después, el solvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla cruda se redisolvió en MeOH y se filtró sobre un cartucho PL-tiol SPE MP. Después de la concentración, el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa al 10%). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa de fase reversa (columna SunFire C18 OBD) seguido por la liberación de la base libre (cartucho SPE SCX-1, eluyente NH<sub>3</sub> 7M en metanol) proporcionó el compuesto del título (21 mg, 33%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.52 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.37 (d, 3H); UPLC-MS Rt<sub>j</sub> = 1.27 min; [M+H]<sup>+</sup> = 436.1]

Tabla 3: Compuestos Números 5.2 hasta 5.7

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
5.2		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida	1.21 (J)	422.1
5.3		(S)-2-(3-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(p-toluil)etil)acetamida	1.07 (J)	447.2

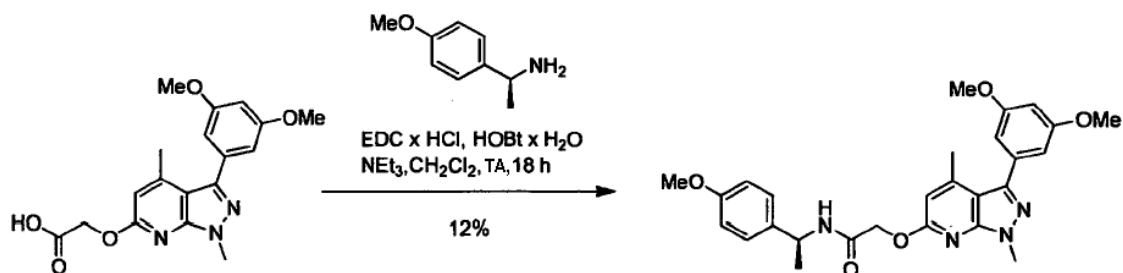
15

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
5.4		(S)-2-(1, 4-dimetil-3-(tiazol-5-il)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-tolulietil)acetamida	1.03 (J)	422.1
5.5		(S)-2-(3-(2-metoxitiazol-4-il)-1, 4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-tolulietil)acetamida	1.21 (J)	452.1
5.6		(S)-2-(1, 4-dimetil-3-(5-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-tolulietil)acetamida	1.27 (J)	436.1
5.7		(S)-2-(1, 4-dimetil-3-(6-metilpiridin-2-il)-1 H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-tolulietil)acetamida	1.18 (J)	430.2

Método F: Procedimiento de acoplamiento general

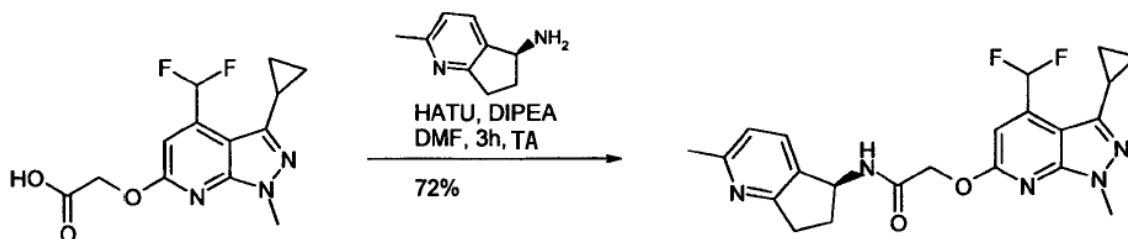
5 **Ejemplo 6.1:** (S)-2-((3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



A una solución de ácido [3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1,4-dimetil-1 H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi]-acético (bloque A1 de construcción, 100 mg, 0.28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agregaron HOBT x H<sub>2</sub>O (64 mg, 0.42 mmol), EDC x HCl (80 mg, 0.42 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0.12 ml, 0.84 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agregó

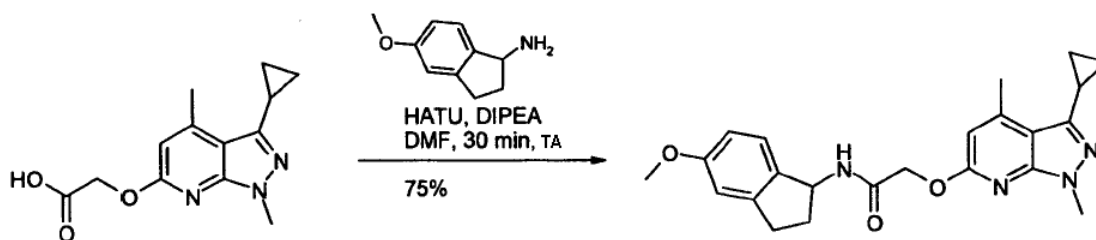
(S)-1-(4-metoxifenil)etanamina (64 mg, 0.42 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas. Entonces, se agregó agua y la mezcla se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación por HPLC de fase reversa (columna Sunfire C18 OBD) seguido por la liberación de la base libre (cartucho SPE SCX-1, eluyente NH<sub>3</sub> 7M en metanol) produjo el compuesto del título (17 mg, 12%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.48 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.70 (s, 1 H), 6.58 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (d, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 1.14 min; [M+H]<sup>+</sup> = 491.2]

**Ejemplo 6.2:** (S)-2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida



A la solución de clorhidrato de (S)-2-metil-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-5-ilamina (75 mg, 0.41 mmol) y (3-ciclopropil-4-difluorometil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético (Bloque A2 de construcción, 110 mg, 0.37 mmol) en DMF (6 ml) se agregaron DIPEA (0.26 ml, 1.48 mmol) y HATU (169 mg, 0.44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de bicarbonato acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La purificación por HPLC preparativa (Gilson GX-281, Waters Sunfire C18, 5 μm, 30 x 100 mm con columna de guarda 19 x 10 mm, solvente A: agua con TFA al 0.1%, solvente B: acetonitrilo, gradiente 10-30% B en 16 min, rata de flujo 50 ml/min) dio el compuesto del título en forma de sólido blancuzco (115 mg, 72%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.61 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 5.32 (dd, 1 H), 4.89 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.93-2.89 (m, 1 H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 1 H), 2.24-2.19 (m, 1 H), 1.92-1.86 (m, 1 H), 0.94-0.87 (m, 4H); LCMS Rt<sub>i</sub> = 3.032 min; [M+H]<sup>+</sup> = 428.2]

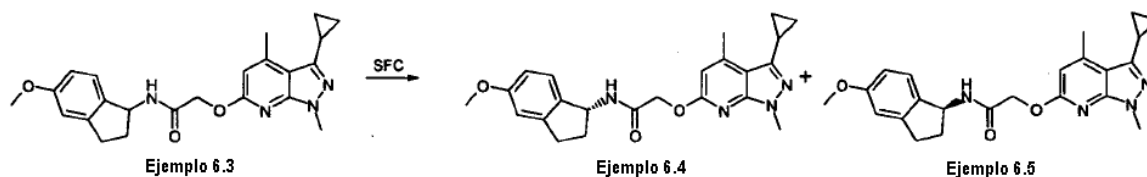
**Ejemplo 6.3:** 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida



A la solución de clorhidrato de 5-metoxi-indan-1-ilamina (92 mg, 0.46 mmol) y ácido (3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético (bloque A7 de construcción, 120 mg, 0.46 mmol) en DMF (6 ml) se agregaron DIPEA (0.24 ml, 1.38 mmol) y HATU (210 mg, 0.55 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de bicarbonato acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. La purificación por HPLC preparativa (Gilson GX-281, Waters Sunfire C18, 5 μm, 30 x 100 mm con columna de guarda 19 x 10 mm, solvente A: agua con TFA al 0.1%, solvente B: acetonitrilo, gradiente 40-60% B en 15 min, rata de flujo 50 ml/min) dio el compuesto del título como un sólido incoloro (140 mg, 75%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.40 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.48 (s, 1 H), 5.26 (dd, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 1 H), 2.78-2.73 (m, 1 H), 2.66 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1 H), 0.92-0.85 (m, 4H); LCMS Rt<sub>H</sub> = 3.095 min; [M+H]<sup>+</sup> = 407.2]

**Ejemplos 6.4 y 6.5:** Enantiómeros de (2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida





Los enantiómeros del ejemplo 6.3 se separaron por cromatografía quiral utilizando un sistema de cromatografía de fluido supercrítico (Waters Thar SFC 100, Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm, CO<sub>2</sub>/MeOH 75/25 (isocrático), 150 bar, rata de flujo 80 g/min, inyección 990  $\mu$ l 6.6 mg/l en MeOH, tiempo de ciclo de 8 min). La pureza enantiomérica se confirmó en un sistema analítico SFC (Berger SFC, Chiralpak AS-H 4.6 x 250 mm, CO<sub>2</sub>/MeOH/isopropilamina 75/25/1, 150 bar, rata de flujo 3.0 ml/min, detección de UV a 210 nm)

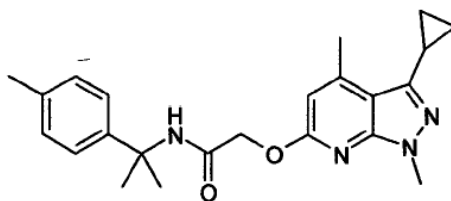
**Ejemplo 6.4:** (R)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida.

[Berger SFC Rt = 2.19 min; ee >99%]

**Ejemplo 6.5:** (S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida.

[Berger SFC Rt = 2.81 min; ee 98.2%]

**Ejemplo 6.6:** 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-p-toluilpropan-2-il)acetamida



15 El compuesto del título se obtuvo en analogía con el ejemplo 6.2 como un sólido incoloro. [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$  8.16 (s, 1 H), 7.20 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.45 (s, 1 H), 4.78 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1 H), 2.22 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.94-0.85 (m, 4H); LCMS Rt<sub>k</sub> = 3.016 min; [M+H]<sup>+</sup> = 393.2]

Tabla 4: Compuestos Números 6.7 hasta 6.80

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.7		(S)-2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	1.11 (J)	431.1
6.8		(S)-2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toliletil)acetamida	1.19 (J)	415.1
6.9		2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	0.93 (J)	433.1
6.10		2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida	1.03 (J)	432.3
6.11		(S)-2-(3-ciclopropil-4-isopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toliletil)acetamida	1.33 (J)	407.2

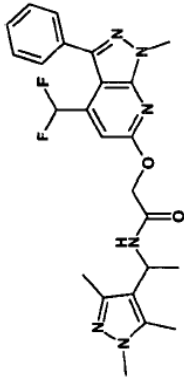
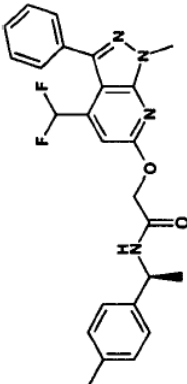
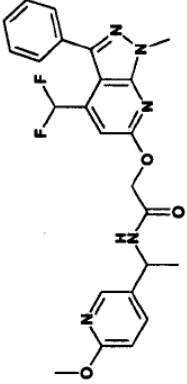
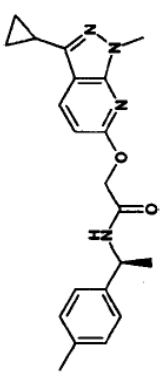
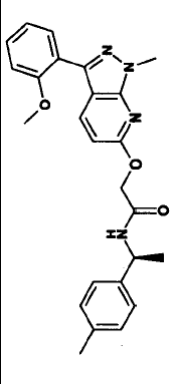
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.12		2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	1.07 (J)	451.4
6.13		(S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toliletil)acetamida	1.31 (J)	433.4
6.14		2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida	1.17 (J)	450.4
6.15		(S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	1.24 (J)	449.4

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.16		2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida	0.96 (J)	434.4
6.17		(S)-2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	1.18 (J)	467.4
6.18		2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida	0.92 (J)	452.4
6.19		2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida	0.82 (J)	416.3

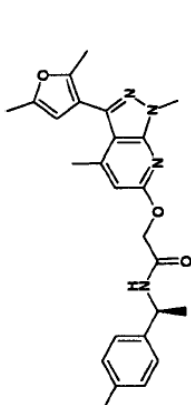
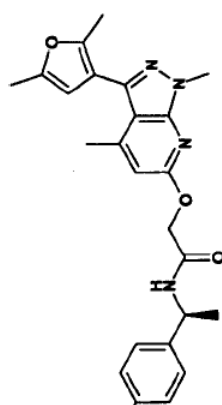
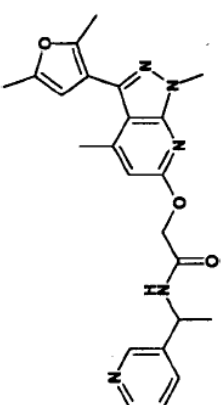
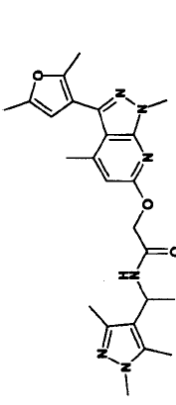
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.20		2-(4-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	1.02 (J)	469.4
6.21		(S)-2-(4-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.24 (J)	451.4
6.22		2-(4-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida	1.11 (J)	468.4
6.23		(S)-2-(3-(2-ciclopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.11 (J)	365.4
6.24		(S)-2-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.20 (J)	431.4

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.25		(S)-2-(3-tert-butyl-1-metil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toliletil)acetamida	1.24 (J)	381.4
6.26		(S)-2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toliletil)acetamida	1.20 (J)	381.4
6.27		(S)-2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	1.13 (J)	379.4
6.28		2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida	1.04 (J)	398.3
6.29		2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	0.94 (J)	399.4

(continuación)

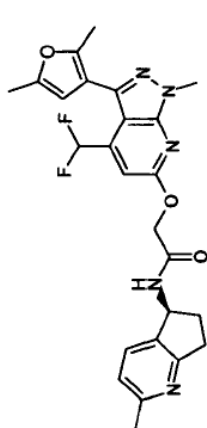
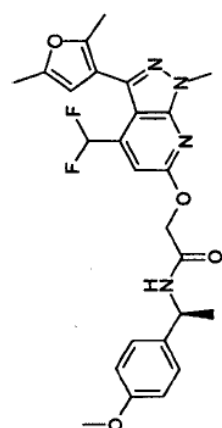
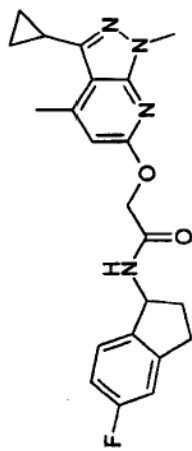
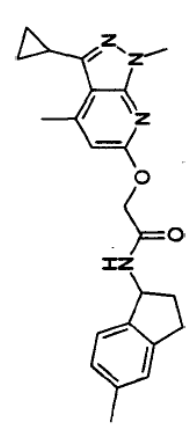
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.30		(S)-2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluilil)acetamida	1.23 (J)	433.1
6.31		(S)-2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	1.17 (J)	449.1
6.32		2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida	1.09 (J)	450.1
6.33		2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	1.01 (J)	451.2

(continuación)

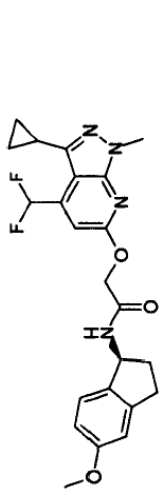
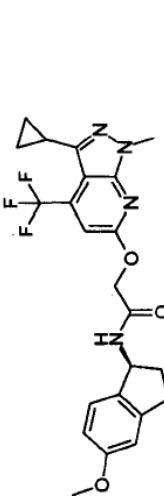
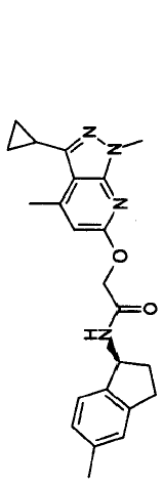
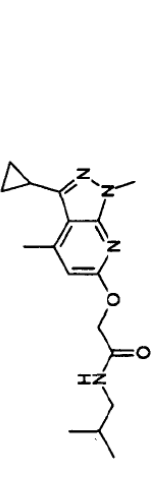
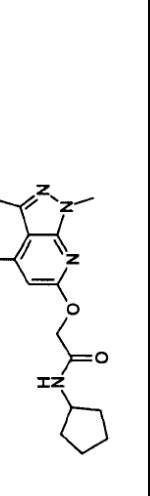
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.34		(S)-2-(1,4-dimetil-3-(2-metilfuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	1.12 (J)	435.4
6.35		(S)-2-(1-metil-3-o-toluil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.26 (J)	415.4
6.36		(S)-2-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	1.14 (J)	491.2
6.37		(S)-2-(3-(4-metoxipiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida	1.06 (J)	446.1



(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.38		(S)-2-(4-(difluorometil)-3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6, 7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida	2.907 (L)	482.2
6.39		(S)-2-(4-(difluorometil)-3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	2.183 (M)	485.2
-6.40		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-fluoro-2, 3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida	3.208 (H)	395.2
6.41		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1 H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida	3.423 (H)	391.2

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.42		(S)-2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo)acetamida	3.171 (H)	443.2
6.43		(S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo)acetamida	3.549 (H)	461.0
6.44		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo)acetamida	3.379 (H)	391.2
6.45		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-isobutilacetamida	2.648 (H)	317.2
6.46		N-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	2.770 (H)	329.2

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.47		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida	2.127 (H)	396.2
6.48		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(5-neopentilisoazol-3-il)etil)acetamida	2.921 (K)	426.2
6.49		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-fenilacetamida	2.318 (K)	365.2
6.50		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-fenilpropil)acetamida	2.553 (K)	379.2
6.51		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-fenilpropil)acetamida	3.150 (H)	409.2

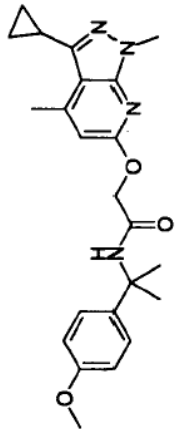
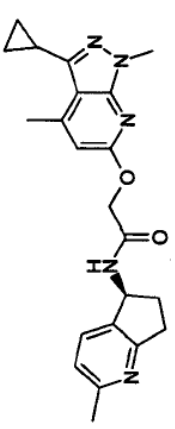
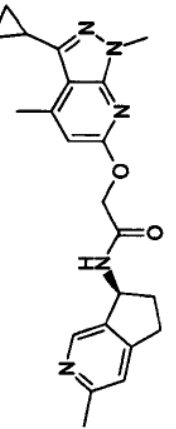
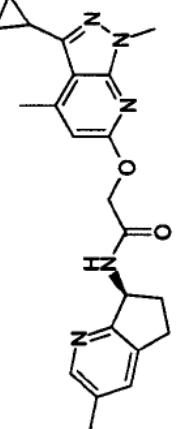
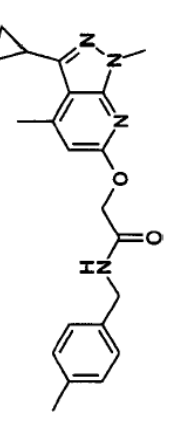
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.52		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-N-metilacetamida	2.885 (L)	275.2
6.53		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-metilacetamida	2.727 (H)	329.2
6.54		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-ciclopropiletil)acetamida	2.292 (H)	383.2
6.55		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-etil-1H-pirazolo[3-i]etil)acetamida	2.644 (L)	380.2
6.56		(S)-N-(1-ciclopentiletil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.876 (M)	357.2

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.57		N-(1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1, 4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	2.762 (L)	405.2
6.58		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-benzol[d]imidazol-5-il)etil)acetamida	2.661 (L)	419.2
6.59		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-indol-5-il)etil)acetamida	2.503 (K)	418.2
6.60		(S)-2-(3-ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluilil)acetamida	2.700 (K)	379.2
6.61		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6, 7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida	2.925 (I)	392.2

(continuación)

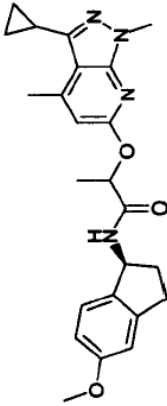
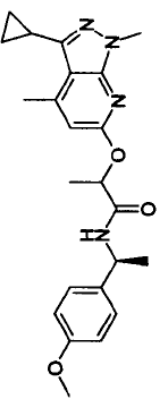
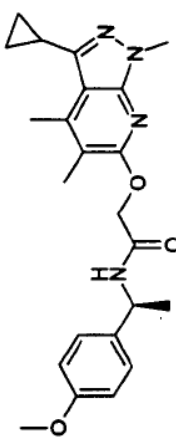
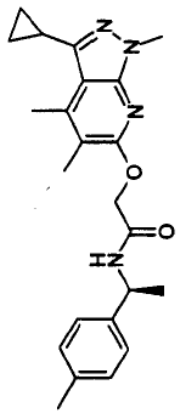
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.62		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-(4-metoxifenil)propan-2-il)acetamida	2.689 (K)	409.2
6.63		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6, 7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida	2.925 (I)	392.2
6.64		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metil-6, 7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetamida	2.949 (I)	392.2
6.65		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metil-6, 7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)acetamida	2.727 (L)	392.2
6.66		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metilbencil)acetamida	3.017 (H)	365.2

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.67		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metoxibencil)acetamida	2.736 (H)	381.2
6.68		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida	3.296 (H)	421.2
6.69		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida	3.503 (H)	435.2
6.70		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)propanamida	2.94/3.02 (H)	409.2
6.71		(R or S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((S)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanamida	3.134 (H)	421.2

Diastereoisómero A

(continuación)

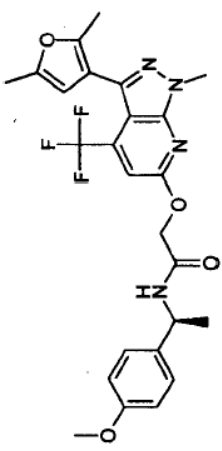
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.72	 <p style="text-align: center;"><b>Diastereoisómero B</b></p>	(S or R)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((S)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanamida	3.189 (H)	
6.73	 <p style="text-align: center;"><b>Diastereoisómero B</b></p>	(S or R)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((S)-1-(4-metoxifenil)etil) propanamida	3.035 (H)	409.2
6.74		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	2.597 (K)	409.2
6.75		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toliletil)acetamida	2.100 (M)	393.2



(continuación)

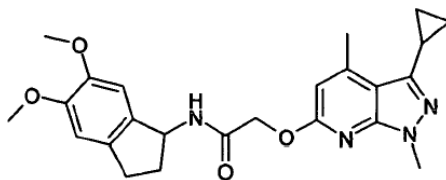
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.76		(S)-2-(3-ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	2.960 (H)	395.2
6.77		(S)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	2.07 (E)	454.1
6.78		(S)-2-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazolol[5,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida	0.51 (C)	441.8
6.79		(S)-2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida	3.049 (L)	500.2

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
6.80		(S)-2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida	2.507 (M)	503.2

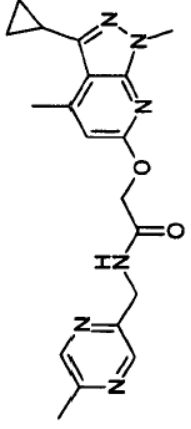
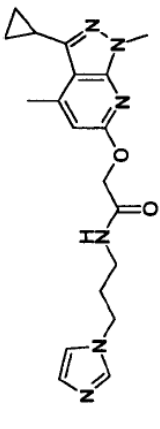
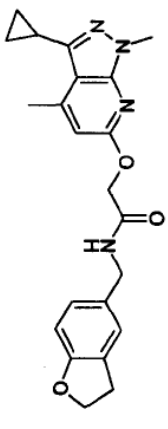
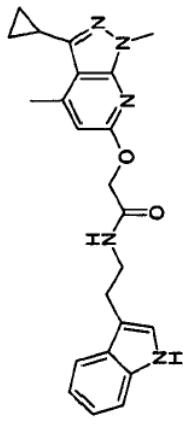
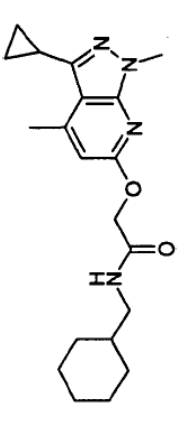
Método G:

**Ejemplo 7.1:** 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida

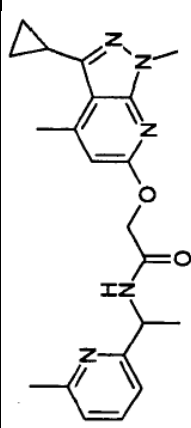
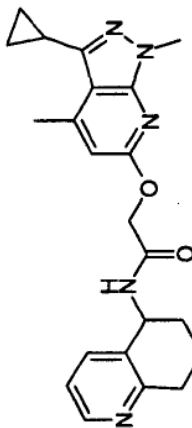
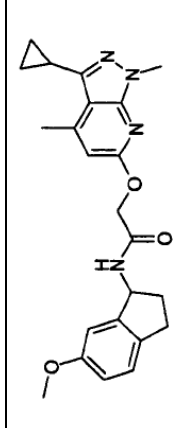
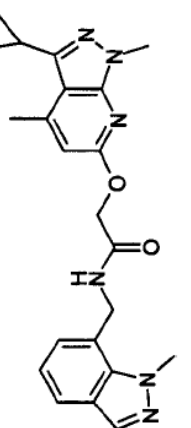
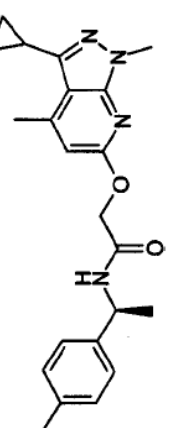


- 5 Una solución de reserva se preparó en DMF , que contiene HATU ( 160 mg, 0.421 mmol ), NEt<sub>3</sub> ( 0.160 ml, 1.15 mmol ), y ácido (3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético (100 mg, 0.383 mmol) por 1 ml de DMF. El matraz se purgó con argón y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Esta solución de reserva (1.16 ml) se agregó a 5,6-dimetoxi-indan-1-ilamina ( 0.383 mmol) y la reacción se agitó durante 17 horas a 70°C. La reacción se diluyó con agua (1 ml) y THF (1 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por un sistema de HPLC preparativa utilizando MS Waters ZQ MS bajo las siguientes condiciones: columna Waters X Bridge C18 - ODB [150 x 30 mm, tamaño de partícula de 5 mm]; el gradiente fue compuesto de eluyente A (agua que contiene 0.79 g/carbonato de amonio L) y el eluyente B (acetonitrilo): 0 - 1.5 min (elución isocrática con A al 90 %: B al 10 %) a 50 ml/min ; 1.5 - 11.5 min (gradiente lineal de A al 90 %: B al 10 % a A al 20 %: B al 80 %) a 50 ml/min; 11.5 - 12.5 min (gradiente lineal de A al 20 %: B al 80 % a A al 0 %: B al 100 %) a 50 ml/min ; 12.5 - 13.5 min (elución isocrática con A al 0 %: B al 100 %) a 50 ml/min ; El producto se recogió por detección de MS . El solvente se eliminó mediante secado por congelación para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (53 mg, 32%). [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.41 (d, 1 H), 6.83 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.88-2.83 (m, 1 H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 2.28-2.23 (m, 1 H), 1.86-1.80 (m, 1 H), 0.92-0.85 (m, 4H); LCMS Rt<sub>N</sub> = 1.09 min; [M+H]<sup>+</sup> = 436.8]
- 10
- 15

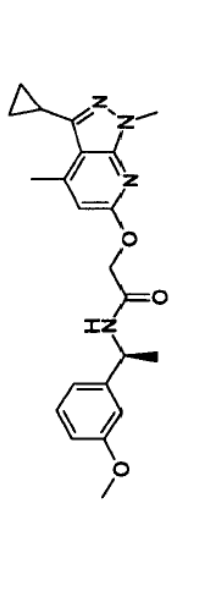
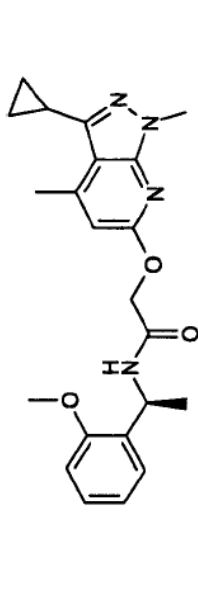
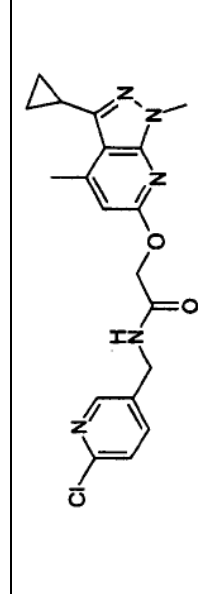
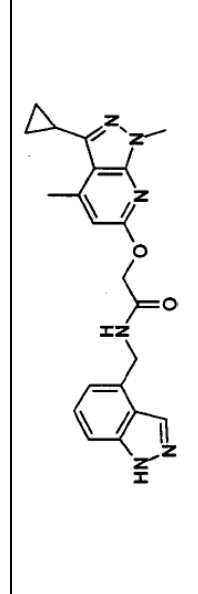
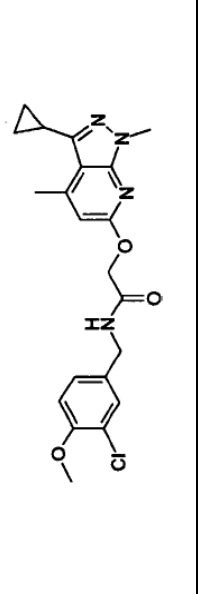
Tabla 5: Compuestos Números 7.2 hasta 7.33

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
7.2		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)acetamida	0.94 (N)	366.8
7.3		N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.79 (N)	368.8
7.4		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)acetamida	1.08 (N)	392.8
7.5		N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.11 (N)	403.8
7.6		N-(ciclohexilmetil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.18 (N)	356.9

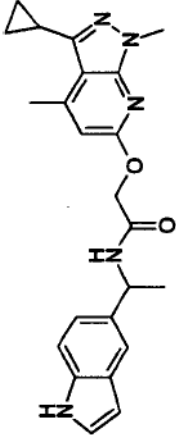
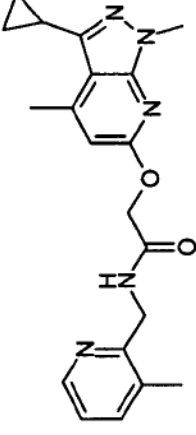
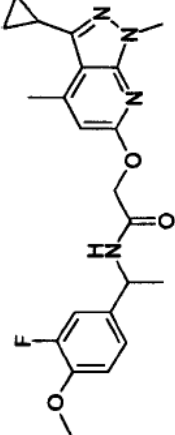
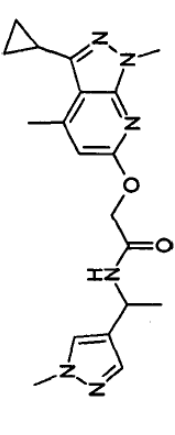
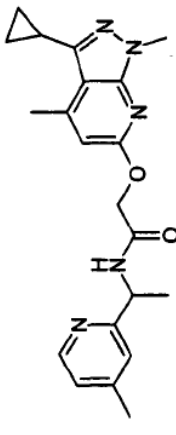
(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
7.7		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-2-il)etil)acetamida	0.85 (N)	379.8
7.8		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)acetamida	0.83 (N)	391.8
7.9		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida	1.16 (N)	406.8
7.10		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)acetamida	1.04 (N)	404.8
7.11		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(p-toluilil)acetamida	1.17 (N)	378.8

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
7.12		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)acetamida	1.12 (N)	394.8
7.13		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(2-metoxifenil)etil)acetamida	1.16 (N)	394.8
7.14		N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.03 (N)	385.7 / 387.9
7.15		N-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	0.97 (N)	390.8
7.16		N-(3-cloro-4-metoxibencil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.12 (N)	414.7

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
7.17		N-(1-(1H-indol-5-yl)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-6-iloxi)acetamida	1.09 (N)	403.8
7.18		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-6-iloxi)-N-((3-metilpiridín-2-il)metil)acetamida	0.84 (N)	365.8
7.19		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-6-iloxi)-N-(1-(3-fluoro-4-metoxi fenil)etil)acetamida	1.12 (N)	412.8
7.20		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida	0.95 (N)	368.8
7.21		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-6-iloxi)-N-(1-(4-metilpiridín-2-il)etil)acetamida	0.84 (N)	379.8

(continuación)

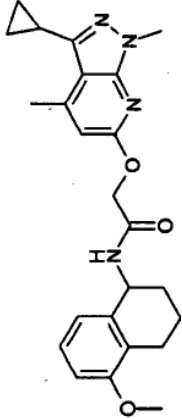
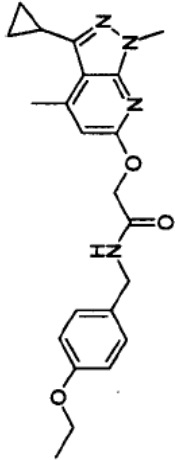
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
7.22		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxy)-N-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)acetamida	1.03 (N)	385.8
7.23		N-(1-(benzod[tiazol-2-il)etil]-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxy)acetamida	1.13 (N)	421.8
7.24		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxy)-N-(1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetamida	0.97 (N)	394.8
7.25		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxy)-N-(1-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)etil)acetamida	0.86 (N)	410.7
7.26		(S)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxy)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida	1.20 (N)	392.8



(continuación)

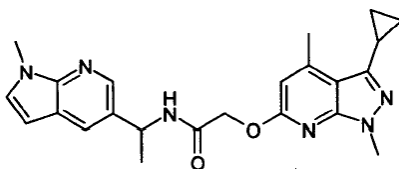
Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
7.27		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida	1.11 (N)	410.8
7.28		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida	1.21 (N)	390.8
7.29		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(m-toliletil)acetamida	1.17 (N)	378.8
7.30		N-(1-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida	1.21 (N)	455.6/ 457.7
7.31		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((1,5-dimetil-1H-indazol-4-il)metil)acetamida	1.05 (N)	418.8

(continuación)

Número	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS Rt [min] (método)	[M+H] <sup>+</sup>
7.32		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida	1.21 (N)	420.8
7.33		2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-etoxibencil)acetamida	1.14 (N)	394.8

Método H:

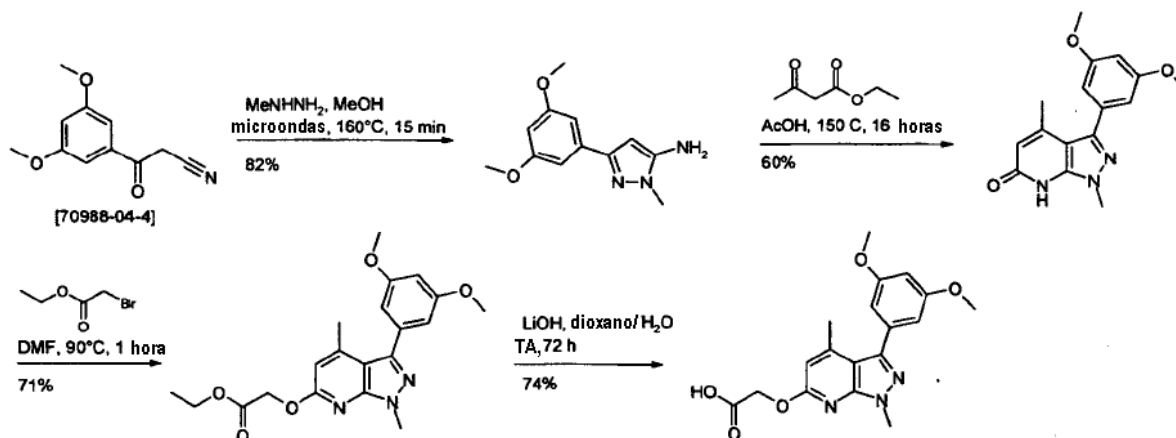
**Ejemplo 8.1:** 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)acetamida



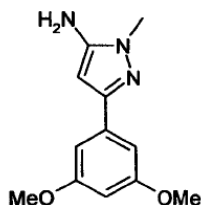
- 5 Se disolvió N-(1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida (ejemplo 6.57, 25 mg, 0.062 mmol) en DMF (1 ml) y se agregó yoduro de metilo (4.25 ml, 0.068 mmol), seguido por NaH (60% en aceite mineral, 2.7 mg, 0.068 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente la reacción se diluyó con EtOAc (1 ml) y agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y los solventes se evaporaron
- 10 bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH 95/5) para dar el producto como un sólido incoloro (15 mg, 58%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.58 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 5.13-5.09 (m, 1 H), 4.81 (d, 1 H), 4.76 (d, 1 H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1 H), 3.06 (d, 3H), 0.93-0.84 (m, 4H); LCMS Rt<sub>L</sub> = 2.901 min; [M+H]<sup>+</sup> = 419.2]

Bloques de construcción

- 15 Bloque A1 de construcción: ácido [3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi]-acético

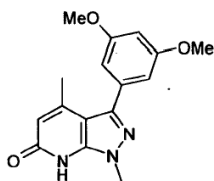


a) 5-(3,5-Dimetoxi-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina



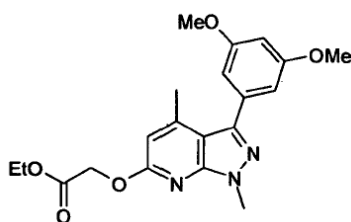
- 20 Una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-oxopropanonitrilo (1.4 g, 6.82 mmol) y metil hidrazina (0.54 ml, 10.23 mmol) en metanol (5 ml) se irradió utilizando un microondas a 160°C durante 0.25 horas. La solución se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna (eluyente MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir 1.3 g (82%) del compuesto del título. [1H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz) δ 6.82 (d, 2H), 6.38 (t, 1 H), 5.69 (2, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.58 (s, 3H); UPLC-MS Rt<sub>L</sub> = 0.69 min; [M+H]<sup>+</sup> = 234.1]

b) 3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ona



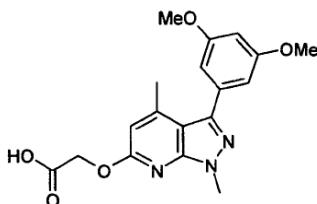
5 Una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo-5-amina (1.3 g, 5.57 mmol) y etil éster del ácido 3-oxo-butírico (1.09 g, 8.36 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó a 150°C durante 18 horas. La solución se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna (eluyente MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir 1.0 g (60%) del compuesto del título. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz): δ 6.68 (d, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.18 (s, 1 H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 2.24 (s, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 0.79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 300.1]

c) Etil 2-((3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)oxi)acetato



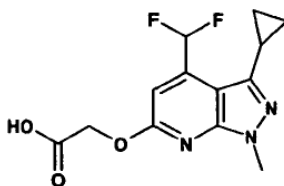
10 A una solución agitada de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ona (1.0 g, 3.34 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron DIPEA (1.17 ml, 6.68 mmol) y etil 2-bromoacetato (0.56 ml, 5.01 mmol). Después de agitar a 90°C durante 1 hora, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de columna (eluyente hexano al 50% en EtOAc) para producir 910 mg (71%) del compuesto del título. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ 6.71 (d, 2H), 6.61 (s, 1 H), 6.57 (br s, 1 H), 4.98 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 1.21 min; [M+H]<sup>+</sup> = 386.1]

d) ácido [3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi]-acético



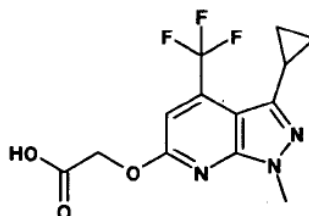
20 A una solución de etil 2-((3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-6-il)oxi)acetato (910 mg, 2.36 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se agregó LiOH (113 mg, 4.72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Entonces, se agregó agua y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después, la fase acuosa se ajustó a pH ~2 con HCl acuoso 2M. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó bajo vacío para proporcionar 620 mg (74%) del compuesto del título. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ 6.70 (br d, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 2.50 (s, 3H); UPLC-MS Rt<sub>J</sub> = 0.93 min; [M+H]<sup>+</sup> = 358.1]

Bloque A2 de construcción: ácido (3-Ciclopropil-4-difluorometil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético



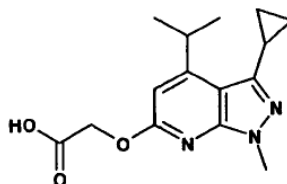
El ácido (3-Ciclopropil-4-difluorometil-1-metil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo y etil 4,4-difluoro-3-oxobutanoato. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.99 (br s, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 6.90 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 0.95-0.83 (m, 4H); LCMS Rt<sub>J</sub> = 1.205 min; [M+H]<sup>+</sup> = 298.2]

- 5 Bloque A3 de construcción: ácido (3-ciclopropil-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-6-iloxi)-acético



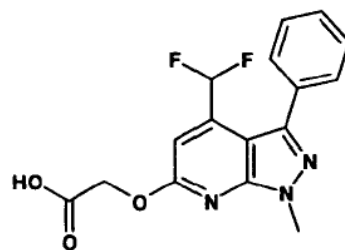
- 10 El ácido (3-Ciclopropil-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo y etil 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13.11 (br s, 1H), 7.09 (s, 1 H), 4.96 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1 H), 0.95-0.83 (m, 4H); LCMS Rt<sub>J</sub> = 1.376 min; [M+H]<sup>+</sup> = 316.2]

Bloque A4 de construcción: ácido (3-Ciclopropil-4-isopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético



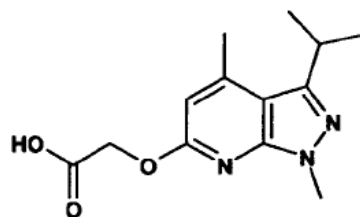
- 15 El ácido (3-Ciclopropil-4-isopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo y etil éster del ácido 4-metil-3-oxo-pentanoico. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.85 (br s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 4.86 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.31 (d, 6H), 0.92-0.85 (m, 4H); LCMS Rt<sub>J</sub> = 1.439 min; [M+H]<sup>+</sup> = 290.0] (m, 1H), 1.31 (d, 6H), 0.92-0.85 (m, 4H); LCMS Rt<sub>J</sub> = 1.439 min; [M+H]<sup>+</sup> = 290.0]

Bloque A5 de construcción: ácido (4-Difluorometil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético



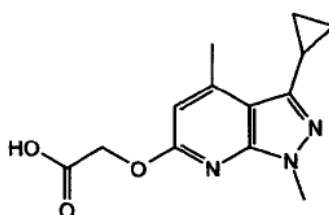
- 20 El ácido (4-Difluorometil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-oxo-3-fenil-propionitrilo y etil 4,4-difluoro-3-oxobutanoato. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13.03 (br s, 1 H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.19 (t, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 5.00 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); LCMS Rt<sub>J</sub> = 1.312 min; [M+H]<sup>+</sup> = 334.1]

Bloque A6 de construcción: ácido (3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-6-iloxi)-acético



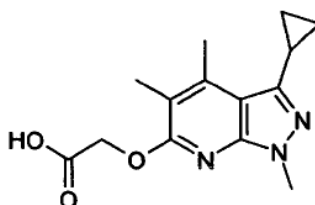
5 El ácido (3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 4-metil-3-oxo-pentanonitrilo y acetoacetato de etilo. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.66 (br s, 1 H), 6.45 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1 H), 2.57 (s, 3H), 1.29 (d, 6H); LCMS Rt<sub>J</sub> = 1.204 min; [M+H]<sup>+</sup> = 364.1]

Bloque A7 de construcción: ácido (3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético



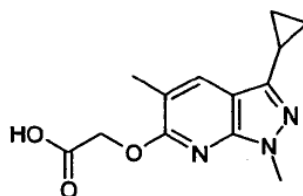
10 El ácido (3-Ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-ciclopropil-3-oxo-propionitrilo y acetoacetato de etilo. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 12.93 (br s, 1H), 6.48 (s, 1 H), 4.87 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 4H); LCMS Rt<sub>H</sub> = 1.505 min; [M+H]<sup>+</sup> = 262.2]

Bloque A8 de construcción: ácido (3-Ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético



15 El ácido (3-Ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina y etil éster del ácido 2-metil-3-oxo-butírico. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 12.86 (s, 1 H), 4.90 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.91-0.84 (m, 4H); LCMS Rt<sub>H</sub> = 2.287 min; [M+H]<sup>+</sup> = 276.2]

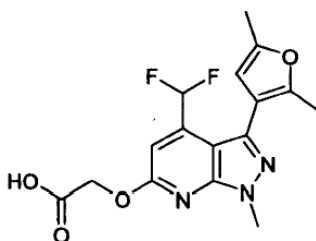
Bloque A9 de construcción: ácido (3-Ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético



20 El ácido (3-Ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina y etil éster del ácido 2-metil-3-oxo-propiónico.

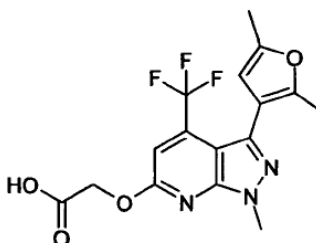
[<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 12.91 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 4H); LCMS Rt<sub>H</sub> = 1.630 min; [M+H]<sup>+</sup> = 262.0]

Bloque A10 de construcción: ácido [4-Difluorometil-3-(2,5-dimetil-furano-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo]xi]-acético



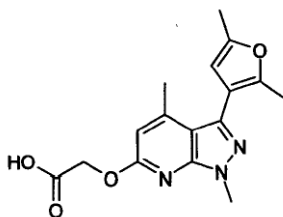
- 5 El ácido [4-Difluorometil-3-(2,5-dimetil-furano-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo]xi]-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-(2,5-dimetil-furano-3-il)-3-oxo-propionitrilo [175276-62-7] y etil éster del ácido 4,4-diifluoro-3-oxo-butírico. [ $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  13.07 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.94 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.01 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); LCMS  $R_{tH}$  = 2.696 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.2$ ]

Bloque A11 de construcción: ácido [3-(2,5-Dimetil-furano-3-il)-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo]xi]-acético



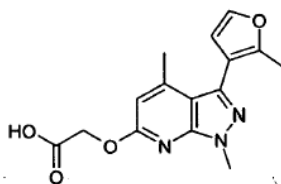
- 10 Se obtuvo [3-(2,5-Dimetil-furano-3-il)-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo]xi]-acético en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-(2,5-dimetil-furano-3-il)-3-oxo-propionitrilo [175276-62-7] y etil éster del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico. [ $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  13.16 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LCMS  $R_{tH}$  = 2.912 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370.0$ ]

- 15 Bloque A12 de construcción: ácido [3-(2,5-dimetil-furano-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo]xi]-acético



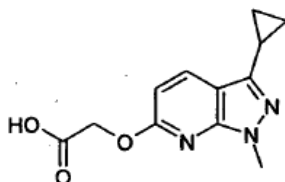
- 20 El ácido [3-(2,5-dimetil-furano-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo]xi]-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-(2,5-dimetil-furano-3-il)-3-oxo-propionitrilo [175276-62-7] y etil éster del ácido 3-oxo-butírico. [ $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  6.51 (s, 1 H), 6.22 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LCMS  $R_{tJ}$  = 0.95 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.2$ ]

Bloque A13 de construcción: ácido [1,4-dimetil-3-(2-metil-furano-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo]xi]-acético



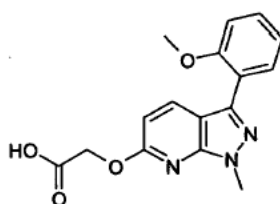
El ácido [1,4-dimetil-3-(2-metil-furan-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi]-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-(2-metil-furan-3-il)-3-oxo-propionitrilo [158386-97-1] y etil éster del ácido 3-oxo-butírico. [ $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.62 (s, 1 H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LCMS  $R_{tj}$  = 0.87 min;  $[M+H]^+$  = 302.1]

5 Bloque A14 de construcción: ácido (3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético



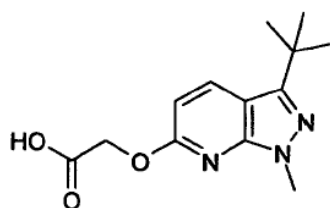
10 El ácido (3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina [118430-74-3] y metil éster del ácido 3,3-dimetoxi-propiónico. [ $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.08 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, 1 H), 0.97-0.87 (m, 4H); LCMS  $R_{tj}$  = 0.76 min;  $[M+H]^+$  = 248.0]

Bloque A15 de construcción: ácido [3-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi]-acético



15 El ácido [3-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi]-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina [957313-52-9] y metil éster del ácido 3,3-dimetoxi-propiónico. [ $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.01 (d, 1H), 7.56 (d, 1 H), 7.41 (t, 1H), 7.16 (d, 1 H), 7.03 (t, 1H), 6.71 (d, 1 H), 4.93 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); LCMS  $R_{tj}$  = 0.88 min;  $[M+H]^+$  = 314.3]

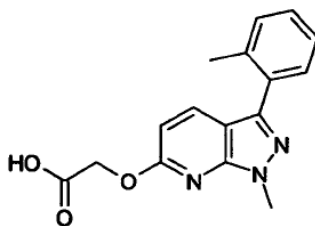
Bloque A16 de construcción: ácido (3-tert-butil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético



20 El ácido (3-tert-butil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina [118430-73-2] y metil éster del ácido 3,3-dimetoxi-propiónico. [ $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.23 (d, 1 H), 6.62 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.48 (s, 9H); LCMS  $R_{tj}$  = 0.91 min;  $[M+H]^+$  = 264.3]

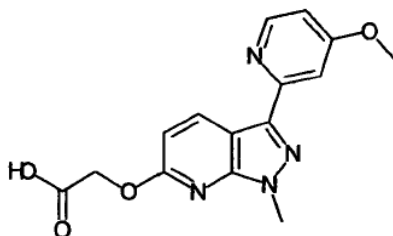
Bloque A17 de construcción: ácido (1-metil-3-o-toluil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético





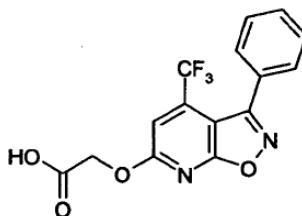
5 El ácido (1-metil-3-o-toluil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-oxo-3-o-toluil-propionitrilo [35276-81-4] y metil éster del ácido 3,3-dimetoxi-propiónico. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.94 (br s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.45-7.27 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); LCMS Rt<sub>J</sub> = 0.95 min; [M+H]<sup>+</sup> = 298.3]

Bloque A18 de construcción: ácido [3-(4-metoxi-piridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi]-acético



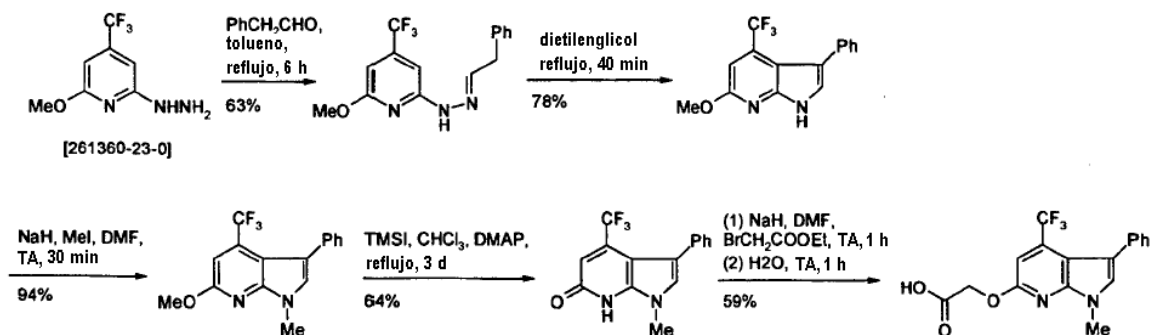
10 El ácido [3-(4-metoxi-piridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi]-acético se obtuvo en analogía con el bloque A1 de construcción, utilizando 3-(4-metoxi-piridin-2-il)-3-oxo-propionitrilo y etil éster del ácido 3-oxo-butírico. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz) δ 8.51 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.00 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); LCMS Rt<sub>J</sub> = 0.64 min; [M+H]<sup>+</sup> = 329.0]

Bloque A19 de construcción: ácido (3-fenil-4-trifluorometil-isoxazolo[5,4-b]piridin-6-iloxi)-acético

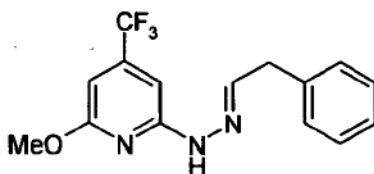


15 El ácido (3-fenil-4-trifluorometil-isoxazolo[5,4-b]piridin-6-iloxi)-acético se obtuvo en analogía con el bloque de construcción correspondiente descrito en el ejemplo 1.1, utilizando 3-fenil-isoxazol-5-ilamina [4369-55-5] y etil éster del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico. [<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.60-7.45 (m, 5H), 7.21 (s, 1 H), 5.16 (s, 2H); LCMS Rt<sub>E</sub> = 1.87 min; [M-H-CH<sub>2</sub>COO]<sup>-</sup> = 279.0]

Bloque A20 de construcción: ácido (1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético

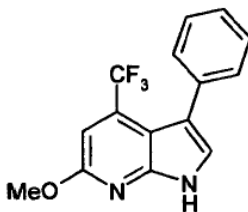


a) 2-metoxi-6-(2-(2-feniletiliden)hidrazinil)-4-(trifluorometil)piridina



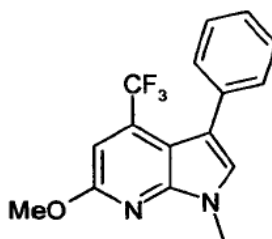
5 Una mezcla de 2-hidrazinilo-6-metoxi-4-(trifluorometil)piridina [261360-23-0] (0,11 g, 0,55 mmol) y 2-fenilacetaldehído (0,57 g, 0,66 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas utilizando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (EtOAc al 5% en hexano) para producir el compuesto del título (0,11g, 63%). [LCMS  $R_{\text{tD}}$  = 3,75 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 310,1]

b) 6-metoxi-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



10 Una solución de 2-metoxi-6-(2-(2-feniletilideno)hidrazinilo)-4-(trifluorometil)piridina (0,11 g, 0,34 mmol) en dietilen glicol (4 ml) se calentó a reflujo durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (77 mg, 78%). [LCMS  $R_{\text{tC}}$  = 0,58 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 292,9]

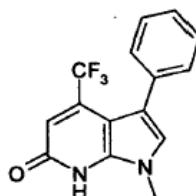
c) 6-metoxi-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



20 Se agregó  $\text{NaH}$  (15 mg, 0,38 mmol) a una solución en agitación de 6-metoxi-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (73 mg, 0,25 mmol) en  $\text{DMF}$  (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Luego se agregó yoduro de metilo (0,06 ml, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. A la mezcla se agregó una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa saturada y la solución se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se lavó con agua y

salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (EtOAc al 2% en hexano) para producir el compuesto del título (72 mg, 94%). [LCMS  $R_{tC}$  = 0.93 min;  $[M+H]^+$  = 307.0]

d) 1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6(7H)-ona

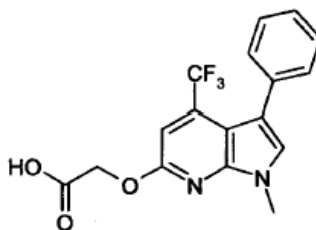


5

Una mezcla de 6-metoxi-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (70 mg, 0.23 mmol), yoduro de trimetilsililo (686 mg, 3.43 mmol) y DMAP (3 mg, 0.01 mmol) en cloroformo (3 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua a la mezcla y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, solución de bisulfito de sodio saturado acuoso y salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (EtOAc al 20% en hexano) para producir el compuesto del título (43 mg, 64%). [LCMS  $R_{tC}$  = 0.45 min;  $[M+H]^+$  = 292.8]

10

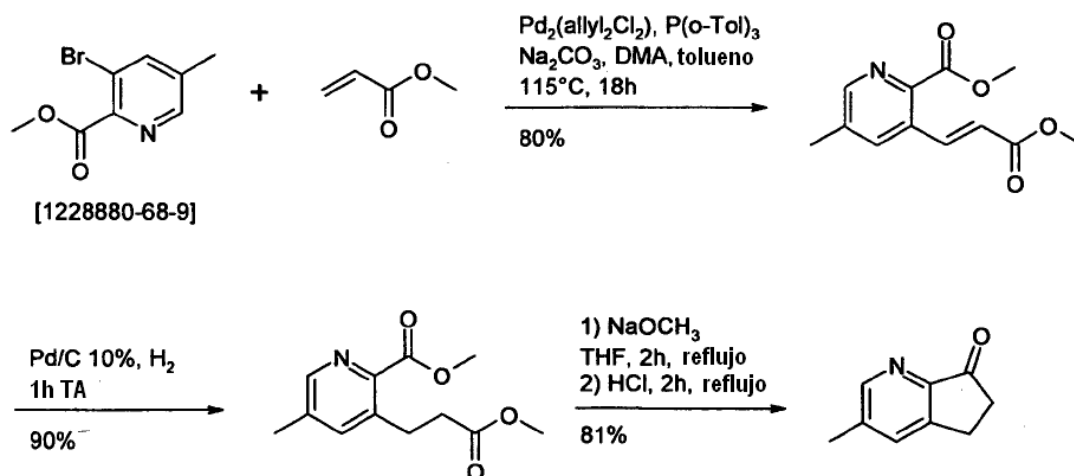
e) ácido 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-iloxi)acético



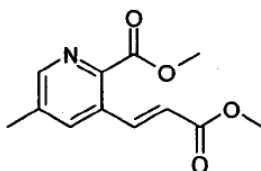
Se agregó NaH (23 mg, 0.56 mmol) a una solución en agitación de 1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-6(7H)-ona (41 mg, 0.14 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación, se agregó bromoacetato de etilo (47 mg, 6.50 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. Se agregó agua a la mezcla y se agitó durante 2 horas (0.5 ml). La mezcla de reacción se concentró. A la mezcla se agregó HCl 1N acuoso y la solución se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (EtOAc al 80% en hexano) para producir el compuesto del título (29 mg, 59%) [ $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.45-7.30 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)]; LCMS  $R_{tE}$  = 1.94 min;  $[M+H]^+$  = 351.0]

20

Bloque B1 de construcción: 3-metil-5H-ciclopenta[b]piridin-7(6H)-ona



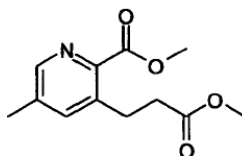
a) metil éster del ácido 3-(2-metoxicarbonil-vinil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



5 Se agregaron metil éster del ácido 3-bromo-5-metil-piridin-2-carboxílico (1.6 g, 6.945 mmol), acrilato de metilo (1.50 g, 17.39 mmol), alilpaladio (II) dímero de cloruro (0.127 g, 0.348 mmol), tri-*o*-toluilsfosfina (0.212 g, 0.695 mmol), agua libre de carbonato de sodio (2.211 g, 20.9 mmol), y N,N-dimetilacetamida (4.56 ml) a tolueno (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 115°C en un aparato de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (Flashmaster, hex a hex/EtOAc 2/3 durante 40 min, hex/EtOAc 2/3 20 min)

10 para producir el producto como un sólido blancuzco (1.31 g, 80%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); LCMS Rt<sub>L</sub> = 2.753 min; [M+H]<sup>+</sup> = 236.0]

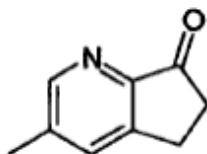
b) metil éster del ácido 3 - (2-Metoxicarbonil-etil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



15 Se disolvió metil éster del ácido 3-(2-Metoxicarbonil-vinil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (2.58 g, 10.97 mmol) en MeOH (100 ml) y se hidrogenó a temperatura ambiente con Pd/C (10%, Engelhard 4505, 1.20 g) y H<sub>2</sub> 1.0 bar durante 1 hora. La reacción se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (hex a hex/EtOAc 2/3 en 40 min) para producir el producto como un aceite incoloro (2.33 g, 90%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.34 (s, 1 H), 7.65 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.33 (s, 3H); LCMS Rt<sub>L</sub> = 2.786 min; [M+H]<sup>+</sup> = 238.0.0]

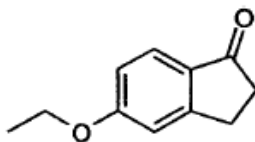
20

c) 3-metil-5H-ciclopenta [b]piridin-7 (6H)-ona



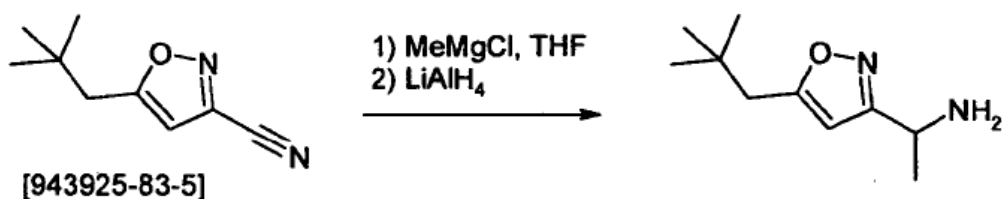
5 Se disolvió metil éster del ácido 3-(2-Metoxicarbonil-etil)-5-metil-piridina-2-carboxílico (2.33 g, 9.82 mmol) en THF (70 ml). Se agregó NaOMe (0.796 g, 14.7 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en ácido clorhídrico acuoso 4.5 N (24 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio sólido cuidadosamente en porciones hasta que el pH > 8. La mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y solución de cloruro de amonio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (Flashmaster, hex/EtOAc 1/1 a EtOAc durante 15 min, EtOAc a EtOAc/MeOH 9/1 durante 10 min) para obtener el producto en forma de sólido blancuzco (1.7 g, 81%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.87 (s, 1 H), 3.06 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS Rt<sub>1</sub> = 2.460 min; [M+H]<sup>+</sup> = 148.0]

Bloque B2 de construcción: 6-Etoxi-indan-1-ona



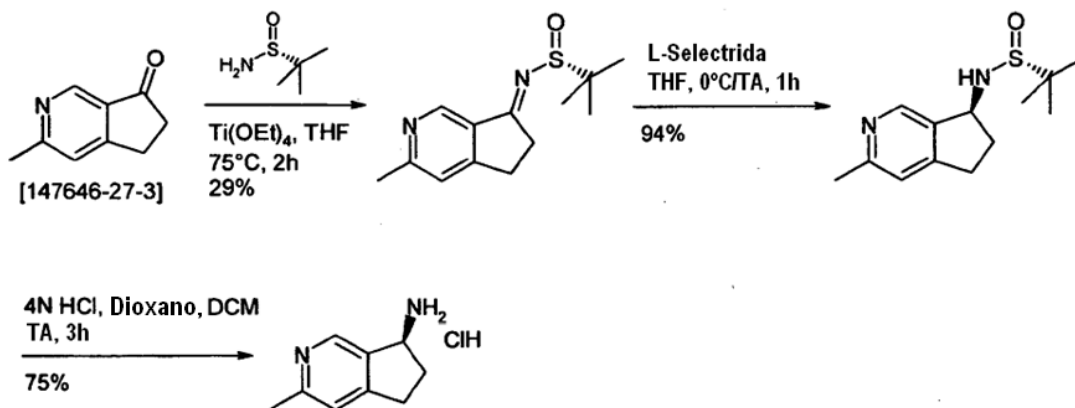
15 Se disolvió 5-hidroxi-1-indanona (2.5 g, 16.0 mmol) en acetona (60 ml) y se agregaron carbonato de potasio (Waterfree, 5.15 g, 36.9 mmol) y yoduro de etilo (2.88 ml, 35.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 días. La mezcla se filtró, el filtrado se recogió y el solvente se evaporó a presión reducida. La cromatografía sobre sílica (flashmaster, hex a hex/EtOAc 2/3 en 20 min, 15 min hex/EtOAc 2/3) dio el producto como sólido blancuzco (2.8 g, 99%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 7.54 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 2H), 1.35 (t, 3H); LCMS Rt<sub>1</sub> = 0.88 min; [M+H]<sup>+</sup> = 177.2]

20 Bloque C1 de construcción: 1-[5-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-etilamina

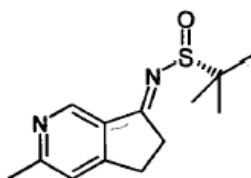


25 La solución de 5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-carbonitrilo ([943925-83-5] 16 g, 97,5 mmol) en THF (160 ml) se enfrió en un baño de hielo y bajo una atmósfera de cloruro de metilmagnesio de nitrógeno (solución 3 M en THF, 51 ml, 127 mmol) se agregó lentamente de modo que la temperatura de reacción no subiera por encima de 10°C. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó LiAlH<sub>4</sub> (solución 1 M en THF, 110 ml, 110 mmol) durante 10 minutos manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 40°C. La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante algunos minutos y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la lenta adición de agua (5 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 50°C, entonces se enfrió con un baño de hielo y se agregó NaOH acuoso (4 M, 5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (200 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Las capas acuosas se combinaron, se basificaron con amoniaco acuoso concentrado y se extrajeron con dietil éter. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (13.8 g, 77%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 6.21 (s, 1H), 3.95 (q, 1 H), 2.49-2.47 (m, 2H), 1.89 (br s, 2H), 1.25 (d, 3H), 0.90 (s, 9H)]

35 Bloque C2 de construcción: clorhidrato de (S)-3-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina



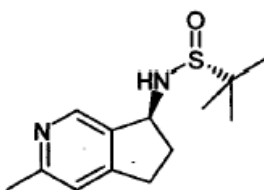
a) [S(R)]-2-metil-N-(3-metil-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-iliden)propano-2-sulfonamida



5 A la solución de 3-metil-5,6-dihidro-2-piridin-7-ona (210 mg, 1.43 mmol) en THF (2,5 ml) se agregó etóxido de titanio (IV) (0.60 ml, 2,85 mmol), seguido por una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (173 mg, 1.43 mmol) en THF (2.5 ml). La reacción se agitó a 75°C (temperatura del baño) durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (Flashmaster, hex/EtOAc 1/1 a EtOAc durante 10 min, EtOAc a EtOAc/MeOH 9/1 durante 20 min, EtOAc/MeOH 9/1

10 20 min) para dar el producto como un sólido verdoso (105 mg, 29%).  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  8.78 (s, 1H), 7.41 (s, 1 H), 3.34-3.26 (m, 1 H), 3.12-3.06 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.49 (s, 9H); LCMS  $R_{\text{t}}$  = 2.494 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251.0$

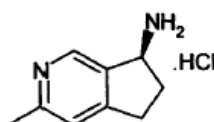
b) [S(R)]-2-metil-N-((S)-3-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propano-2-sulfonamida



15 La solución de [S(R)]-2-metil-N-(3-metil-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-iliden)propano-2-sulfonamida (105 mg, 0.42 mmol) en THF (2,5 ml) se enfrió en un baño de hielo y se agregó L-selectrida (1.26 ml de solución 1 M en THF, 1.26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se enfrió de nuevo en un baño de hielo antes de la adición cuidadosa de MeOH/DCM, para destruir el exceso de L-selectrida. Los solventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (Flashmaster hex/EtOAc 1/1 a EtOAc durante 15 min, EtOAc a EtOAc/MeOH 9/1 durante 25 min, EtOAc/MeOH 9/1 10 min) para dar el producto como un aceite marrón.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.13 (s, 1 H), 5.67 (d, 1H), 4.77-4.73 (m, 1 H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1 H), 2.43-2.38 (m, 1 H), 2.42 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1 H), 1.14 (s, 9H); LCMS  $R_{\text{t}}$  = 2.431 min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253.2$

20

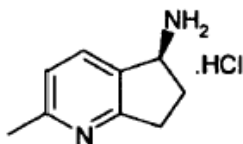
c) clorhidrato de (S)-3-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina



25

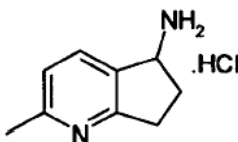
- 5 La solución de [S(R)]-2-metil-N-((S)-3-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propano-2-sulfinamida (100 mg, 0.396 mmol) en DCM (0.7 ml) se agregó lentamente a ácido clorhídrico 4 N en dioxano (0.30 ml, 1.2 mmol). La reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente antes de la adición de dietil éter. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido de blancuzco (55 mg, 75%). [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.85 (br s, 3H), 7.81 (s, 1 H), 4.91 (br s, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1 H); MS [M+H]<sup>+</sup> = 149.1]

Bloque C3 de construcción: clorhidrato de (S)-2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-amina



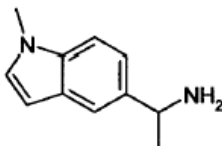
- 10 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga como se describe para el bloque C2 de construcción, a partir de 2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-ona [173064-91-0]. [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.78 (br s, 3H), 8.39 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 3.36-3.28 (m, 1 H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1 H); MS [M+H]<sup>+</sup> = 149.1]

Bloque C4 de construcción: clorhidrato de 2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-amina



- 15 A la solución de 2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-ona ([173064-91-0], 0.275 g, 1.87 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó acetato de amonio (7.2 g, 93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.176 g, 2.80 mmol) en porciones y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mayor parte del solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc e hidróxido de sodio acuoso 2N. La capa acuosa se separó y se agregó dioxano (50 ml), seguido por di-tert-butil dicarbonato (2.04 g, 9.34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La capa orgánica se separó y la mayor parte del solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El intermediario se purificó por cromatografía sobre sílica (Flashmaster, hex/EtOAc 1/1 a EtOAc durante 15 min, EtOAc a EtOAc/MeOH 9/1 durante 15 min). El sólido incoloro obtenido se disolvió en HCl 4 N en dioxano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El residuo obtenido por evaporación del solvente se redisolvió en DCM y el solvente se evaporó de nuevo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.71 (br s, 3H), 8.32 (br s, 1 H), 7.54 (br s, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 3.33-3.25 (m, 1 H), 3.12-3.05 (m, 1 H), 2.64 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 1 H), 2.16-2.11 (m, 1 H); MS [M+H]<sup>+</sup> = 149.0]
- 20
- 25

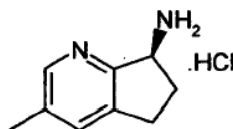
Bloque C5 de construcción: 1-(1-metil-1H-indol-5-il)etanamina



- 30 A la solución de 1-(1-metil-1H-indol-5-il)etanona ([61640-20-8], 1.22 g, 7.04 mmol) en MeOH (70 ml) se agregó acetato de amonio (27.1 g, 352 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.664 g, 10.6 mmol) en porciones y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Una parte del solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc e hidróxido de sodio acuoso 2N. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 2 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite de color amarillo se purificó por cromatografía sobre sílica (Flashmaster, DCM a DCM/MeOH/aqNH<sub>3</sub> 90/10/0.5 durante 20 min) para dar el producto como un aceite de color amarillo oscuro (1.08 g, 73%) el cual se descompone bajo condiciones ácidas. (DMSO-d<sub>6</sub>,
- 35

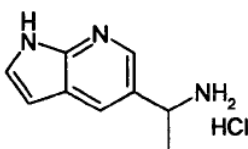
600 MHz)  $\delta$  7.49 (s, 1H), 7.33 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.34 (d, 1 H), 4.07 (q, 1 H), 3.75 (s, 3H), 2.13 (br s, 2H), 1.28 (d, 3H); LCMS  $R_{tL} = 2.138$  min;  $[M+H-Me]^+ = 158.0$

Bloque C6 de construcción: (S)-3-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-amina



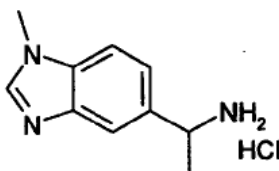
- 5 El compuesto del título se obtuvo de manera forma análoga como se describe para el bloque C2 de construcción, a partir de 3-metil-5H-ciclopenta[b]piridin-7(6H)-ona [bloque B1 de construcción]. [ $^1$ H-RMN (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  8.58 (br s, 3H), 8.38 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.65 (br s, 1H), 3.04-3.00 (m, 1 H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1 H), 2.34 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1 H); LCMS  $R_{tL} = 2.271$  min;  $[M+H]^+ = 149.2$ ]

Bloque C7 de construcción: clorhidrato de 1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-etilamina



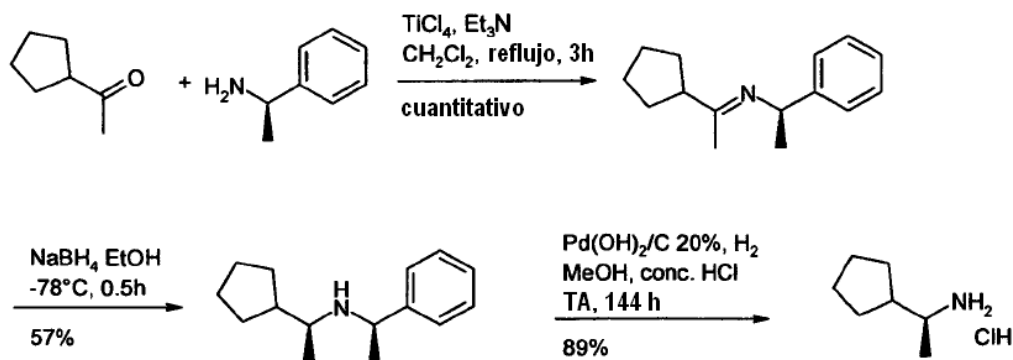
- 10 El compuesto del título se obtuvo de manera forma análoga como se describe para el bloque C4 de construcción, a partir de 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-etanona [944937-14-8]. [ $^1$ H-RMN (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  12.31 (s, 1H), 8.69 (br s, 3H), 8.48 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H) 6.63 (s, 1H), 4.62-4.58 (m, 1 H), 1.63 (d, 3H); LCMS  $R_{tL} = 2.088$  min;  $[M+H]^+ = 162.0$ ]

- 15 Bloque C8 de construcción: clorhidrato de 1-(1-Metil-1H-benzoimidazol-5-il)-etilamina



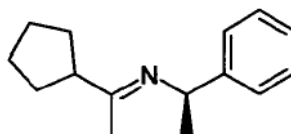
- 20 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga como se describe para el bloque C4 de construcción, a partir de 1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etanona [265107-91-3]. [ $^1$ H-RMN (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  9.51 (s, 1H), 8.76 (br s, 3H), 8.06 (s, 1 H), 8.99 (d, 1H), 7.77 (d, 1 H) 4.66-4.62 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.58 (d, 3H); LCMS  $R_{tL} = 1.470$  min;  $[M+H]^+ = 176.0$ ]

Bloque C9 de construcción: Clorhidrato de (S)-1-Ciclopentil-etilamina



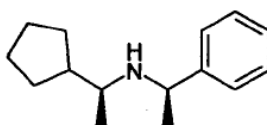


## a) [1-Ciclopentil-etiliden]-((R)-1-fenil-etil)-amina



5 Se disolvieron (R)-1-feniletanamina (1.36 ml, 1.2 mmol) y trietilamina (7.46 ml, 53.5 mmol) en DCM (30 ml) y se enfriaron a 0°C. Se agregó tetracloruro de titanio (0.49 ml, 4.46 mmol), seguido por la solución de 1-ciclopentil-etanona (1 g, 8.92 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó 3 horas a temperatura de reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó dietil éter (130 ml) y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se recogió y los solventes se evaporaron a presión reducida para dar el producto como un aceite amarillo, viscoso (2.04 g, cuantitativo crudo). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 7.35 (d, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.17 (t, 1 H), 4.61 (q, 1 H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.71-1.50 (m, 8H), 1.27 (d, 3H); LCMS Rt<sub>L</sub> = 2.706 min; [M+H]<sup>+</sup> = 216.2]

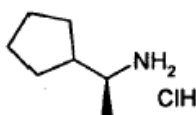
## 10 b) ((S)-1-Ciclopentil-etil)-((R)-1-fenil-etil)-amina



15 Se disolvió [1-ciclopentil-etiliden]-((R)-1-fenil-etil)-amina crudo (2.0 g, 9.29 mmol) en EtOH (25 ml) y se enfrió a -78°C. Se agregó borohidruro de sodio (1.76 g, 46.4 mmol) en porciones y la reacción se agitó durante otros 30 minutos a -78°C. La mezcla se dejó calentar a -20°C y se agregó cuidadosamente ácido clorhídrico 6 N (20 ml). La reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 0.5 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y los solventes se evaporaron a presión reducida. La cromatografía sobre sílica (Flashmaster hex a Hex/EtOAc 7/3 en 40 min) dio el producto como un aceite incoloro (1.14 g, 57%). [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 7.33 (d, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 3.80 (br s, 1 H), 2.37 (br s, 1 H), 1.83-1.77 (m, 1 H), 1.69-1.65 (m, 1 H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.19 (d, 3H), 0.82 (d, 3H); LCMS Rt<sub>L</sub> = 2.745 min; [M+H]<sup>+</sup> = 218.2]

20

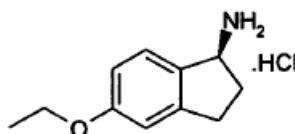
## c) Clorhidrato de (S)-1-Ciclopentil-etilamina



25 Se disolvió ((S)-1-Ciclopentil-etil)-((R)-1-fenil-etil)-amina (1.12 g, 5.15 mmol) en MeOH (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0.56 ml). La mezcla se hidrogenó con Pd(OH)<sub>2</sub>/C20% (50% húmedo, Fluka) (0.21 g, 0.299 mmol) a 0.1 bar de hidrógeno durante 6 días. Durante los 6 días se agregó catalizador adicional en varias porciones (0.87 g). La reacción se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se agregó HCl 1 N en dietil éter. Los solventes se evaporaron de nuevo bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (0.685 g, 89%). [1 H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 7.95 (br s, 3H), 3.01-2.94 (m, 1 H), 1.95-1.84 (m, 1 H), 1.78-1.46 (m, 6H), 1.29-1.13 (m, 2H), 1.17 (d, 3H); LCMS Rt<sub>L</sub> = 2.450 min (ninguna señal de UV, se reportó el tiempo de MS); [M+H]<sup>+</sup> = 114.2]

30

Bloque C10 de construcción: Clorhidrato de (S)-5-Etoxi-indan-1-ilamina



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga como se describe para el bloque C2 de construcción, a partir de 5-etoxi-indan-1-ona [bloque B2 de construcción]. [<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.30 (br s, 3H), 7.47 (d, 1 H),

## ES 2 460 915 T3

6.88 (s, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 4.62-4.60 (m, 1 H), 4.02 (q, 2H), 3.07-3.02 (m, 1 H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1 H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.32 (t, 3H); LCMS Rt= 2.591 min;  $[M+H]^+ = 161.0$

### Prueba I de enlazamiento de radioligandos

5 Para las preparaciones de membrana celular cruda, las células (CHO, ovario de hámster chino o HEK, de riñón embrionario humano) que expresan receptores de orexina 1 humana o de orexina 2 humana, se lavaron con HEPES (10 mM, pH 7.5), se rasparon de las placas de cultivo con el mismo regulador, y se centrifugaron a 4°C durante 5 min a 2500 x g. La pella de células bien se almacenó a 80°C o se utilizó directamente. Antes de los experimentos, las membranas de células se resuspendieron en regulador de prueba de enlazamiento (HEPES 10 mM, 0,5% (p/v) de albúmina de suero bovino, pH 7,5) por homogenización con un homogenizador Polytron a 50 Hz durante 20 s.

10 También se utilizaron membranas de células como las disponibles hechas por proveedores comerciales.

En experimentos de saturación iniciales (para calcular Bmax), se incubaron homogenizados de células (150 µl) con 25 a 300 pM de radioligandos ([<sup>125</sup>I]orexina A, 50 µl), 8 concentraciones por triplicado en la presencia o ausencia de Orexina A (1 µM, 50 µl) para definir el enlazamiento no específico. La radiactividad unida se midió, y los datos se analizaron con el programa XLFit o Graphpad Prism. La concentración de proteína se determinó de acuerdo con el kit de Ensayo de Proteínas de Bradford/BioRad.

15

En experimentos de competición, se incubaron homogenizados de células (150 µl) en regulador de ensayo (HEPES 10 mM, pH 7.5, 0.5% (p/v) de albúmina de suero bovino, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, y tween al 0.05%) durante 1 hora a temperatura ambiente con aproximadamente 100 pM del radioligando ([<sup>125</sup>I]orexina a, 2100 Ci/mmol, 50 µl), y con diversas concentraciones de compuestos de la invención (50 µl) por triplicado; se determinaron enlazamientos no específicos en presencia de Orexina A (1 µM). Las reacciones se terminaron por filtración al vacío, 3 lavados de regulador de lavado helado (Tris-HCl pH 7.4/10 mM, con NaCl 154 mM). Datos de la Competencia se expresan en la Tabla 2 como Kd [µM].

20

### Prueba II de enlazamiento de radioligandos

25 Para las preparaciones de membranas de células crudas, las células (CHO, ovario de hámster chino o HEK, de riñón embrionario humano) que expresan receptores de orexina 1 humana o orexina 2 humana, se lavaron con HEPES (10 mM, pH 7.5), se rasparon las placas de cultivo con el mismo regulador, y se centrifugaron a 4°C durante 5 minutos a 2500 x g. La pella de células se almacenó bien sea a 80°C o se utilizaron directamente. Antes de los experimentos, las membranas de células se resuspendieron en regulador de prueba de enlazamiento (HEPES 10 mM, 0.5% (p/v) de albúmina de suero bovino, pH 7.5) por homogenización con un homogenizador Polytron a 50 Hz durante 20 s.

30

También se utilizaron membranas de células como las disponibles hechas por proveedores comerciales.

En experimentos de saturación iniciales (para calcular Kd y Bmax), se incubaron homogenizados de células (150 µl) con 0.1 a 15 nM de radioligandos ([<sup>3</sup>H]-SB649868, 50 µl), 8 concentraciones por triplicado en presencia o ausencia de almorexant (10 µM, 50 µl) para definir el enlazamiento no específico. Se midió la radiactividad enlazada, y los datos se analizaron con el programa XLFit o Graphpad Prism. La concentración de proteína se determinó de acuerdo con el Kit de Ensayo de proteínas de Bradford / BioRad.

35

En experimentos de competición, se incubaron homogenizados de células (150 µl) en regulador de pruebas (HEPES 10 mM, pH 7.5, 0.5% (p/v) de albúmina de suero bovino, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, y tween 0.05%) durante 1 hora a temperatura ambiente con aproximadamente 1 nM del radioligando [<sup>3</sup>H]-SB649868, 66 Ci/mmol, 50 µl), y con diversas concentraciones de compuestos de la invención (50 µl) por triplicado; el enlazamiento no específico se determinó en la presencia de almorexant (10 mM). Las reacciones se terminaron por filtración al vacío, 3 lavados de regulador de lavado helado (Tris-HCl pH 7.4/10 mM, con NaCl 154 mM). Datos de la Competencia se expresan en la Tabla 2 como Kd [µM].

40

### Acumulación de calcio en las células (FLIPR):

45 Las células que expresan receptores de orexina 1 humana o de orexina 2 humana, se sembraron a 8,000 células/pozo en placas recubiertas con poli-D-lisina de 384 pozos, de fondo claro con paredes negras. Después de 24 horas, se retiró el medio y las células se lavaron una vez durante la noche con solución salina regulada con fosfato y privadas de suero en regulador de prueba (NaCl 130 mM, KCl 5.4 mM, CaCl<sub>2</sub> 1.8 mM, MgSO<sub>4</sub> 0.8 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.9 mM, glucosa 25 mM, HEPES 20 mM, pH 7.4) que contiene albúmina de suero bovino (1% p/v).

50 En el día del experimento, las células sembradas en placas negras se trataron con regulador de prueba que contiene el Ca<sup>2+</sup> colorante fluorescente sensible Fluo4-AM (2 µM), y probenecid (0.1 mM). Después de 1 hora las placas se lavaron dos veces con, y se resuspendieron en, regulador de prueba que contenía probenecid (0.1 mM) utilizando un lavador de placas múltiples. Las placas se colocaron en un FLIPR II (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.) y la fluorescencia de línea base (unidades de luz de fluorescencia, FLU) se midió

5 (5 mediciones, 2 S cada una; excitación láser 488 nm a 0.6-1 W, exposición de la cámara CCD de 0.4 s) antes de la adición de regulador solo (basal) o que contiene los compuesto de prueba (bien sea el compuesto de fórmula (I) o de (I')) solos, solo agonista o agonista en la presencia de diversas concentraciones del compuestos de la fórmula (I) o (I')). Las mediciones de fluorescencia se continuaron entonces cada 1 S durante 120 S, seguido de cada 4 S durante 240 S.

Las mediciones se hicieron típicamente en dos secuencias:

En la primera ronda, los compuestos de fórmula (I) o (I') se probaron solos, para detectar una posible actividad agonista. Los compuestos de fórmula I o I' se probaron por lo general en un rango de concentración de 10<sup>-9</sup> M a 10<sup>-5</sup> M.

10 En la segunda ronda, llevada a cabo una hora más tarde (para permitir el equilibrio), la Orexina A se probó bien sea en la ausencia (curvas de calibración, controles de agonista de orexina A) o en la presencia de compuestos de la fórmula (I) o (I') para determinar el antagonismo.

15 Los datos de inhibición se expresan en la Tabla 2 como Kd [μM], convertidos mediante la corrección de Cheng y Prusoff ( $K_d = IC_{50}/1 + (L/EC_{50})$ ); donde IC<sub>50</sub> es el valor de inhibición del 50% determinado en las curvas de inhibición de respuesta de concentración, EC<sub>50</sub> es la concentración de activación máxima media determinada para la orexina A en curvas de respuesta de concentración y L es la concentración de la orexina a utilizada en los experimentos de inhibición realizados con una concentración submáxima de orexina A en la presencia de hasta 8 concentraciones crecientes de compuesto de fórmula I'.

20 Los datos de inhibición también se expresan en la Tabla 2 como valor de inhibición en % medido a una concentración de 10 μM de compuesto de fórmula I'.

Tabla 6: Actividad Biológica de Compuestos de fórmula (I')

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μM]	FLIPR hOx2R Ki [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx1R [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx2R [μM]	KD de enlazamiento II de hOx1 [μM]	Kd de enlazamiento II de hOx2R [μM]
1.1	0.156	0.030	0.185	0.079	n.d.	n.d.
1.2	0.200	0.043	0.161	0.181	n.d.	n.d.
1.3	0.211	0.069	0.348	0.128	n.d.	n.d.
1.4	0.014	0.002	0.008	0.004	0.007	0.003
1.5	0.870	0.036	1.151	0.076	n.d.	n.d.
1.6	0.005	0.002	0.003	0.008	n.d.	n.d.
1.7	1.016	0.337	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 460 915 T3

(continuación)

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μM]	FLIPR hOx2R Ki [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx1R [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx2R [μM]	KD de enlazamiento II de hOx1 R [μM]	Kd de enlazamiento II de hOx2R [μM]
1.8	39 <sup>a</sup>	1.617	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.9	32 <sup>a</sup>	2.500	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.10	0.650	0.324	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.11	2.014	0.251	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.12	2.500	1.380	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.13	0.181	0.233	0.045	0.143	n.d.	n.d.
1.14	0.422	33 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.15	44 <sup>a</sup>	39 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.16	0.456	0.049	0.116	0.028	n.d.	n.d.
1.17	0.175	0.108	0.064	0.121	n.d.	n.d.
1.18	0.048	0.026	0.036	0.063	n.d.	n.d.
1.19	0.108	0.187	0.101	0.855	n.d.	n.d.
1.20	0.378	0.076	0.299	0.187	n.d.	n.d.
1.21	38 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.22	0.107	0.050	0.088	0.094	n.d.	n.d.
1.23	0.128	0.136	0.131	0.278	n.d.	n.d.
1.24	0.054	0.087	0.048	0.153	n.d.	n.d.
1.25	54 <sup>a</sup>	52 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.26	0.218	0.183	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.27	33 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.28	0.941	0.411	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.29	2.667	44 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.30	0.970	0.582	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.31	2.109	40 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.32	0.851	0.115	2.602	1.379	n.d.	n.d.
1.33	1.648	0.427	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.34	0.869	0.323	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.35	22 <sup>a</sup>	22 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.36	3.361	30 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.37	1.952	0.298	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.38	0.004	0.003	0.006	0.016	n.d.	n.d.
1.39	0.222	0.353	0.330	1.127	n.d.	n.d.
1.40	37 <sup>a</sup>	2.903	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.41	0.800	0.083	1.240	0.410	n.d.	n.d.
1.42	1.589	0.890	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.43	24 <sup>a</sup>	2.057	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 460 915 T3

(continuación)

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μM]	FLIPR hOx2R Ki [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx1R [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx2R [μM]	KD de enlazamiento II de hOx1 R [μM]	Kd de enlazamiento II de hOx2R [μM]
1.44	0.274	0.158	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.45	0.029	0.002	0.032	0.007	n.d.	n.d.
1.46	0.020	0.026	0.042	0.101	n.d.	n.d.
1.47	0.441	0.561	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.48	0.178	0.075	0.490	0.212	n.d.	n.d.
1.49	0.015	0.243	0.006	0.715	n.d.	n.d.
1.50	0.730	0.168	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.51	0.471	0.364	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.52	1.166	0.868	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.53	14 <sup>a</sup>	36 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.54	25 <sup>a</sup>	42 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.55	23 <sup>a</sup>	0.767	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.56	0.378	0.165	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.57	0.066	0.106	0.114	0.477	n.d.	n.d.
1.58	0.077	0.201	0.170	0.436	n.d.	n.d.
1.59	2.287	0.949	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.60	0.236	0.036	0.418	0.144	n.d.	n.d.
1.61	0.117	0.033	0.204	0.089	n.d.	n.d.
1.62	<10 <sup>a</sup>	36 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.63	27 <sup>a</sup>	34 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.64	26 <sup>a</sup>	39 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.65	26 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.66	23 <sup>a</sup>	41 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.67	0.027	0.002	0.046	0.020	n.d.	n.d.
1.68	<10 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.69	1.006	0.938	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.70	0.008	0.010	0.026	0.050	n.d.	n.d.
1.71	0.145	0.088	0.105	0.063	n.d.	n.d.
1.72	2.118	1.228	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.73	0.226	0.091	0.225	0.162	n.d.	n.d.
1.74	<10 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.75	27 <sup>a</sup>	0.809	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.76	0.395	0.606	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.77	0.074	0.021	0.161	0.087	n.d.	n.d.
2.1	0.492	0.865	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3.1	0.357	1.135	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

(continuación)

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [ $\mu$ M]	FLIPR hOx2R Ki [ $\mu$ M]	Kd de enlazamiento I de hOx1R [ $\mu$ M]	Kd de enlazamiento I de hOx2R [ $\mu$ M]	KD de enlazamiento II de hOx1 R [ $\mu$ M]	Kd de enlazamiento II de hOx2R [ $\mu$ M]
4.1	0.133	0.035	n.d.	n.d.	0.027	0.022
4.2	0.067	0.032	n.d.	n.d.	0.010	0.017
4.3	2.679	2.224	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4.4	0.799	0.725	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4.5	0.670	0.923	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4.6	0.247	0.089	n.d.	n.d.	0.076	0.082
4.7	0.004	0.009	n.d.	n.d.	0.011	0.013
4.8	0.052	0.015	n.d.	n.d.	0.020	0.022
4.9	0.012	0.005	n.d.	n.d.	0.014	0.019
4.10	0.005	0.005	n.d.	n.d.	0.005	0.006
4.11	4.333	1.633	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4.12	0.240	0.202	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4.13	1.160	0.626	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5.1	0.010	0.010	n.d.	n.d.	0.004	0.003
5.2	0.006	0.001	n.d.	n.d.	0.003	0.003
5.3	0.010	0.039	n.d.	n.d.	0.007	0.019
5.4	0.179	0.011	n.d.	n.d.	0.046	0.026
5.5	0.021	0.028	n.d.	n.d.	0.015	0.037
5.6	0.006	0.005	n.d.	n.d.	0.004	0.003
5.7	0.046	0.056	n.d.	n.d.	0.010	0.021
6.1	0.120	0.185	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.2	0.284	0.050	n.d.	n.d.	0.061	0.075
6.3	0.192	0.017	n.d.	n.d.	0.101	0.039
6.4	1.762	1.474	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.5	0.152	0.012	n.d.	n.d.	0.067	0.024
6.6	0.606	0.047	n.d.	n.d.	1.011	0.138
6.7	0.068	0.021	n.d.	n.d.	0.036	0.027
6.8	0.014	0.005	n.d.	n.d.	0.022	0.019
6.9	0.778	0.527	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.10	0.516	0.184	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.11	0.691	0.208	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.12	0.680	0.165	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.13	0.052	0.006	n.d.	n.d.	0.044	0.014
6.14	0.523	0.072	n.d.	n.d.	0.428	0.141
6.15	0.160	0.012	n.d.	n.d.	0.146	0.037
6.16	1.593	0.188	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

(continuación)

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [ $\mu$ M]	FLIPR hOx2R Ki [ $\mu$ M]	Kd de enlazamiento I de hOx1R [ $\mu$ M]	Kd de enlazamiento I de hOx2R [ $\mu$ M]	KD de enlazamiento II de hOx1 R [ $\mu$ M]	Kd de enlazamiento II de hOx2R [ $\mu$ M]
6.17	0.019	0.002	n.d.	n.d.	0.011	0.007
6.18	0.535	0.098	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.19	41 <sup>a</sup>	0.800	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.20	0.063	0.059	n.d.	n.d.	0.022	0.090
6.21	0.029	0.007	n.d.	n.d.	0.037	0.030
6.22	0.175	0.037	n.d.	n.d.	0.056	0.042
6.23	1.099	0.237	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.24	0.133	0.105	n.d.	n.d.	0.045	0.150
6.25	0.545	0.065	n.d.	n.d.	0.242	0.164
6.26	0.164	0.032	n.d.	n.d.	0.119	0.076
6.27	0.415	0.105	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.28	39 <sup>a</sup>	1.216	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.29	36 <sup>a</sup>	34 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.30	0.010	0.062	n.d.	n.d.	0.019	0.168
6.31	0.018	0.047	n.d.	n.d.	0.040	0.221
6.32	0.845	0.950	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.33	0.011	0.170	n.d.	n.d.	0.014	0.126
6.34	0.103	0.113	n.d.	n.d.	0.070	0.188
6.35	0.256	0.126	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.36	0.029	0.323	n.d.	n.d.	0.019	0.498
6.37	0.007	0.010	n.d.	n.d.	0.006	0.017
6.38	0.091	0.064	n.d.	n.d.	0.123	0.271
6.39	0.015	0.046	n.d.	n.d.	0.020	0.065
6.40	21 <sup>a</sup>	0.589	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.41	0.495	0.029	n.d.	n.d.	0.908	0.225
6.42	0.083	0.010	n.d.	n.d.	0.063	0.014
6.43	0.234	0.003	n.d.	n.d.	0.206	0.018
6.44	0.223	0.014	n.d.	n.d.	0.067	0.028
6.45	20 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.46	16 <sup>a</sup>	26 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.47	1.486	0.747	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.48	<10 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.49	21	0.611	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.50	10 <sup>a</sup>	42 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.51	26 <sup>a</sup>	0.575	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.52	<10 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 460 915 T3

(continuación)

Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μM]	FLIPR hOx2R Ki [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx1R [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx2R [μM]	KD de enlazamiento II de hOx1 R [μM]	Kd de enlazamiento II de hOx2R [μM]
6.53	17 <sup>a</sup>	38 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.54	44 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.55	53 <sup>a</sup>	0.525	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.56	<10 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.57	0.658	0.077	n.d.	n.d.	0.358	0.170
6.58	1.005	0.382	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.59	0.127	0.063	n.d.	n.d.	0.070	0.162
6.60	11 <sup>a</sup>	1.175	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.61	0.227	0.093	n.d.	n.d.	0.157	0.159
6.62	0.626	0.160	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.63	0.109	0.022	n.d.	n.d.	0.054	0.042
6.64	0.783	0.093	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.65	<10 <sup>a</sup>	0.825	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.66	3.892	1.304	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.67	29 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.68	0.071	0.151	n.d.	n.d.	0.052	0.317
6.69	0.126	31 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.70	1.062	1.070	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.71	0.348	0.055	n.d.	n.d.	0.589	0.095
6.72	46 <sup>a</sup>	48 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.73	43 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.74	23 <sup>a</sup>	38 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.75	1.754	0.567	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.76	23 <sup>a</sup>	34 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.77	0.148	0.059	0.501	0.240	n.d.	n.d.
6.78	43 <sup>a</sup>	1.833	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6.79	0.023	0.007	n.d.	n.d.	0.034	0.090
6.80	0.006	0.007	n.d.	n.d.	0.012	0.032
7.1	0.140	0.052	n.d.	n.d.	0.055	0.065
7.2	<10 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.3	<10 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.4	<10 <sup>a</sup>	26 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.5	<10 <sup>a</sup>	0.479	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.6	18 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.7	32 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.8	26 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.



ES 2 460 915 T3

(continuación)

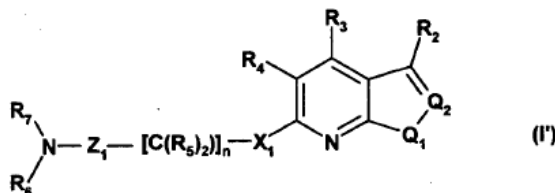
Ejemplo	FLIPR hOx1R Ki [μM]	FLIPR hOx2R Ki [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx1R [μM]	Kd de enlazamiento I de hOx2R [μM]	KD de enlazamiento II de hOx1 R [μM]	Kd de enlazamiento II de hOx2R [μM]
7.9	0.877	0.742	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.10	34 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.11	0.050	0.024	n.d.	n.d.	0.018	0.017
7.12	0.736	43 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.13	1.543	0.450	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.14	31 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.15	26 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.16	3.630	1.034	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.17	0.414	0.094	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.18	<10 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.19	2.619	0.674	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.20	34 <sup>a</sup>	31 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.21	<10 <sup>a</sup>	22 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.22	40 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.23	0.564	0.150	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.24	28 <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.25	1.562	0.584	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.26	1.643	0.184	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.27	48 <sup>a</sup>	0.472	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.28	34 <sup>a</sup>	37 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.29	1.800	0.900	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.30	0.938	26 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.31	0.857	0.833	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.32	0.138	0.301	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7.33	3.171	24 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8.1	0.092	0.165	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. = no determinado

<sup>a</sup> % del valor de inhibición medido a una concentración de 10 μM del compuesto de fórmula I'.

Las siguientes son realizaciones adicionales de la invención:

Realización 1: Un compuesto de la fórmula I'



en donde

5 Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)-;

en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>8</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

15 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

o

en donde R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>11</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

35 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenoilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenoilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>12</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R<sub>8</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>8</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

- cada  $R_{12}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{12}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 5 cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{13}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 10
- 15 cada  $R_{11}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalquilo; o dos  $R_{11}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{14}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{14}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{14}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- o
- 20  $Q_1$  es -O- y
- $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{9a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 25
- 30
- cada  $R_{9a}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-8}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{9a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 35
- 40
- cada  $R_{10a}$  es, independientemente, halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-8}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-8}$  alcoxi, o  $C_{1-8}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10a}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{13a}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- $Q_2$  es =N- o =C( $R_{1a}$ )-;
- 45
- en donde  $R_{1a}$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino;
- $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);
- $X_1$  es -O-, -N( $R_{15}$ )-;
- 50  $R_{15}$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;
- n es 1, 2 o 3;

5 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo); o dos R<sub>5</sub> en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;

Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

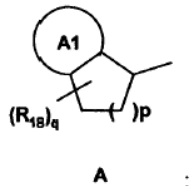
10 R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

15 cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

20 o dos R<sub>16</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>17</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>17</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>17</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o

R<sub>6</sub> es un grupo A



25 en donde

p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R<sub>18</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

30 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

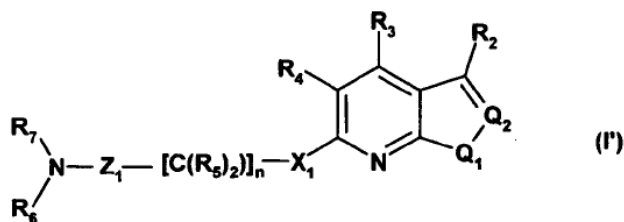
35 cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

y R<sub>7</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);

en forma libre o en forma de sal

40 para su uso como un medicamento.

Realización 2: Un compuesto de fórmula I'



en donde

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)-;

5 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>8</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

15 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

o

25 en donde R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>11</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

35 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>12</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

40 cada R<sub>8</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>8</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada R<sub>12</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>12</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

5 cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>10</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>13</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>13</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>13</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

10 cada R<sub>11</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; o dos R<sub>11</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>14</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>14</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>14</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o

Q<sub>1</sub> es -O- y

20 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9a</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10a</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

30 cada R<sub>9a</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9a</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

35 cada R<sub>10a</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (alquilo C<sub>1-4</sub>), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>10a</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>13a</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>13a</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>13a</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

40 Q<sub>2</sub> es =N- o =C(R<sub>1a</sub>)-;

en donde R<sub>1a</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino;

45 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);

X<sub>1</sub> es -O-, -N(R<sub>15</sub>)-;

R<sub>15</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

n es 1, 2 o 3;

50 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo); o dos R<sub>5</sub> en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono adyacentes junto con

dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;

Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

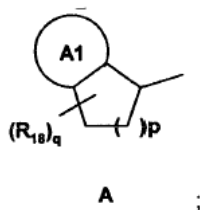
5 R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

15 o dos R<sub>16</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>17</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>17</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>17</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

20 o

R<sub>6</sub> es un grupo A



en donde

25 p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R<sub>18</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

30 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

35 y R<sub>7</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);

y con la condición de que se excluyen los compuestos

N-(2-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metilbencil)acetamida;

N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-(3-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;

N-ciclohexil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

5 N-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-ciclopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

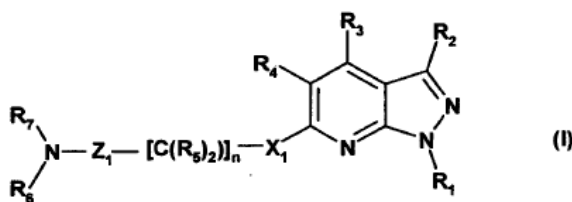
N-(4-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

10 N-(2-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida; y

N-bencil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida

en forma libre o en forma de sal.

Realización 3. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 de la fórmula I



15 en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>8</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

20

y

R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

30

35

o

R<sub>3</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde

40



el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{11}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

5  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{12}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada  $R_8$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_8$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada  $R_9$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_9$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

15 cada  $R_{12}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{12}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

20 cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{13}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

25 cada  $R_{11}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalquilo; o dos  $R_{11}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{14}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{14}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{14}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

30  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);

35  $X_1$  es -O-, -N( $R_{15}$ )-;

$R_{15}$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

n es 1, 2 o 3;

40 cada  $R_5$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo); o dos  $R_5$  en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman  $C_{3-7}$  cicloalquilo; o dos  $R_5$  en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman  $C_{3-7}$  cicloalquilo; o dos  $R_5$  en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman  $C_{4-7}$  cicloalquilo;

$Z_1$  es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

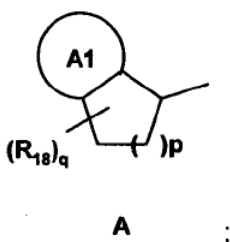
45  $R_6$  es  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo  $C_{1-4}$  alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{16}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

50

cada  $R_{16}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

5 o dos  $R_{16}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{17}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{17}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{17}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

10 o  $R_6$  es un grupo A



en donde

p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

15 cada  $R_{18}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{19}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

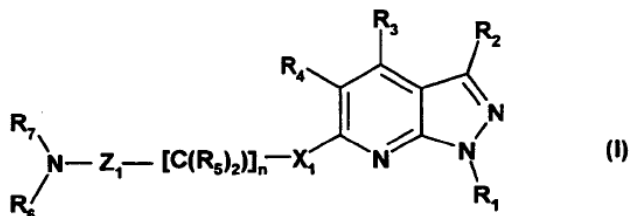
20 cada  $R_{19}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

y  $R_7$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alquenilo,  $C_{2-6}$  halogenoalquenilo,  $C_{2-6}$  alquinilo,  $C_{2-6}$  halogenoalquinilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo (alquilo  $C_{1-4}$ );

25 en forma libre o en forma de sal

para uso como un medicamento.

Realización 4: Un compuesto de acuerdo con la realización 2 de la fórmula I



en donde

30  $R_1$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alquenilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquenilo;  $C_{2-6}$  alquinilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquinilo; o  $R_1$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de

un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_8$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

5  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_9$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

o

20  $R_1$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{11}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

25  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{12}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

30 cada  $R_8$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_8$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

35 cada  $R_9$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_9$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

40 cada  $R_{12}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{12}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

45 cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{13}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

50 cada  $R_{11}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalquilo; o dos  $R_{11}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{14}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{14}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{14}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);

X<sub>1</sub> es -O-, -N(R<sub>15</sub>)-;

5 R<sub>15</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

n es 1, 2 o 3;

10 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo); o dos R<sub>5</sub> en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;

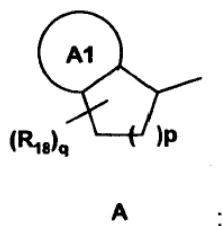
Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

15 R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

20 cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

25 o dos R<sub>16</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>17</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>17</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>17</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o R<sub>6</sub> es un grupo A



30

en donde

p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R<sub>18</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

35 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

40 cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

y  $R_7$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo (alquilo  $C_{1-4}$ );

y con la condición de que se excluyen los compuestos

N-(2-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

5 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metilbencil)acetamida;

N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-(3-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;

N-ciclohexil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

10 N-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-ciclopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

N-(4-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

15 N-(2-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida; y

N-bencil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida

en forma libre o en forma de sal.

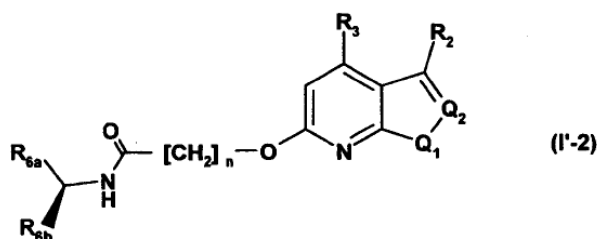
Realización 5: Un compuesto de fórmula I' de acuerdo con la realización 2, en donde  $Q_1$  es  $-N(R_1)-$  y  $Q_2$  es  $=N-$ , o  $Q_1$  es  $-N(R_1)-$  y  $Q_2$  es  $=C(R_{1a})-$ , o  $Q_1$  es  $-O-$  y  $Q_2$  es  $=N-$ .

20 Realización 6. Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la realización 2 o 5, en donde  $R_1$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino o  $C_{2-6}$  halogenoalquino.

Realización 7: Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la realización 2 o 5 o 6 en donde  $X_1$  es  $-O-$ ; n es 1; cada  $R_5$  es hidrógeno; y  $Z_1$  es  $-C(O)-$ .

25 Realización 8: Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 o 5 o 7, en donde  $R_3$  es  $C_{1-6}$  alquilo o  $C_{1-6}$  halogenoalquilo; y  $R_4$  es hidrógeno.

Realización 9: Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la realización 2, en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula I'-2



en donde

30  $Q_1$  es  $-N(R_1)-$  u  $-O-$ ;

$Q_2$  es  $=N-$  o  $=C(R_{1a})-$ ;

especialmente  $Q_1$  es  $-N(R_1)-$  y  $Q_2$  es  $=N-$ , o  $Q_1$  es  $-N(R_1)-$  y  $Q_2$  es  $=C(R_{1a})-$ ; o  $Q_1$  es  $-O-$  y  $Q_2$  es  $=N-$ ;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

5 R<sub>1a</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

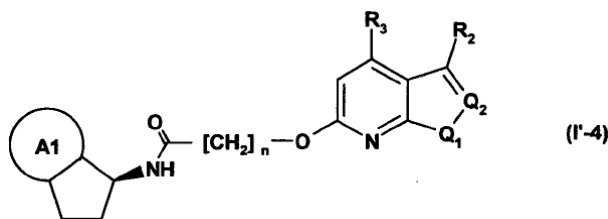
10 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo; n es 1;

15 R<sub>6a</sub> es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>,

20 y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>16</sub> es independientemente especialmente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, especialmente C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, y R<sub>6b</sub> es C<sub>1-3</sub> alquilo, especialmente R<sub>6b</sub> es metilo.

Realización 10: Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la realización 2, en donde dicho compuesto es un compuesto de la fórmula I'-4



25 en donde

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- u -O-;

Q<sub>2</sub> es =N- o =C(R<sub>1a</sub>)-;

especialmente Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =N-; o Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =C(R<sub>1a</sub>)-; o Q<sub>1</sub> es -O- y Q<sub>2</sub> es =N- ;

30 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

R<sub>1a</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

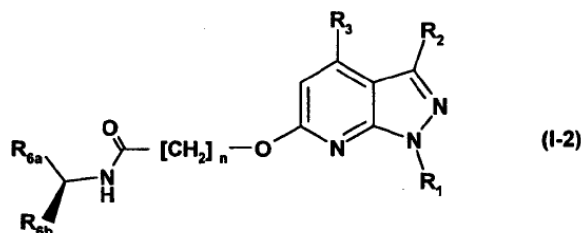
35 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

40 R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo;

n es 1;

5 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

Realización 11: Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la realización 4. en donde dicho compuesto es un compuesto de la fórmula I-2



10 en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

15 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo [3,4 b] piridina o a través de un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

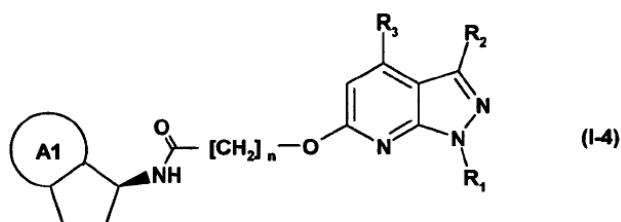
20

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; especialmente R<sub>3</sub> es metilo o trifluorometilo;

n es 1;

25 R<sub>6a</sub> es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>16</sub> es independientemente especialmente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; y R<sub>6b</sub> es C<sub>1-3</sub> alquilo, especialmente R<sub>6b</sub> es metilo.

30 Realización 12: Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la realización 4, en donde dicho compuesto es un compuesto de la fórmula I-4



en donde

35 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo, C<sub>2-6</sub> alquinilo o C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; especialmente R<sub>1</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo; además especialmente metilo; además especialmente hidrógeno;

- 5  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;
- $R_3$  se selecciona de  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  halogenoalquilo; especialmente  $R_3$  es metilo o trifluorometilo; n es 1;
- 10  $A1$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{19}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y cada  $R_{19}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo o  $C_{1-6}$  halogenoalquilo.
- 15 Realización 13: Un compuesto de acuerdo con la realización 2 en forma libre o en forma farmacéuticamente aceptable el cual se selecciona del grupo que consiste de
- 2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 20 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-fenilpropil)acetamida;
- N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(2-clorobencil)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 25 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;
- 2-(3-(3-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 30 2-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-m-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-methy)-3-o-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 35 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(5-metilfuran-2-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metilbencil)acetamida;



- N-(3-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(1-metil-3-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 N-(1-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 5 N-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(3-tert-butil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 N-(1-(1-etil-1H-pirazol-5-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(1-(2,5-dimetiltiazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(4-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 10 N-(2-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(3-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(1-(3-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 15 2-(4-ciclopropil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 2-(1-metil-3-p-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 2-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 2-(3-ciclohexil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 20 2-(3-ciclopentil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 N-ciclopropil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-ciclobutil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-propilacetamida;  
 2-(1-methy)-3-pheny)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;  
 25 2-(3-(3-clorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 2-(3-(3-bromofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 30 2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletíl)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilamino)-N-(1-feniletíl)acetamida  
 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida;

- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metilbencil)acetamida;  
 N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-isopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletiletil)acetamida;
- 5 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletiletil)propanamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 10 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;  
 2-(3-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;
- 15 2-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;
- 20 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-5-yl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(3-(6-metoxipirazin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;
- 25 2-(1,4-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(3-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(3-(2-metoxitiazol-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;
- 30 2-(1,4-dimetil-3-(5-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(1,4-dimetil-3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletiletil)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;

- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-p-toluilpropan-2-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 5 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-isopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 10 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 15 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 20 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-tert-butil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 25 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 30 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(2-metilfuran-3-il)-1 H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-o-toluil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 35 2-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

- 2-(3-(4-metoxipiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 5 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-isobutilacetamida;
- N-ciclopentil-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 10 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(5-neopentilisoxazol-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-fenetilacetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-N-metilacetamida;
- 15 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-metilacetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-ciclopropiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- N-(1-ciclopentiletil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 20 N-(11-(H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-indol-5-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-(4-metoxifenil)propan-2-il)acetamida;
- 25 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metilbencil)acetamida;
- 30 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metoxibencil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(11-(4-metoxifenil)etil)propanamida;
- 35 2-(3-ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

- 2-(3-ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-fenilet)etil)acetamida;
- 2-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazolo[5,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-fenilet)etil)acetamida;
- 5 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 10 2-(4-(difluorometil)-3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)acetamida;
- N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)acetamida;
- 15 N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(ciclohexilmetil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 20 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(2-metoxifenil)etil)acetamida;
- N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(3-cloro-4-metoxibencil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1 H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 25 N-(1-(1H-indol-5-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((3-metilpiridin-2-il)metil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metilpiridin-2-il)etil)acetamida;
- 30 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)acetamida;
- N-(1-(benzo[d]tiazol-2-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;

- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-m-toluiletil)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((1,5-dimetil-1H-indazol-4-il)metil)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;  
 5 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1 H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-etoxibencil)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)acetamida;  
 N-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;  
 N-(1-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 10 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)etil)acetamida;  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanamida; y  
 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil) propanamida.

15 Realización 14: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 2 o 4 a 13 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

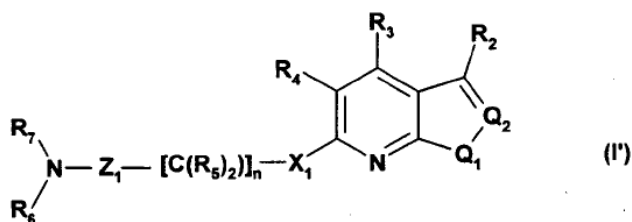
Realización 15: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 2 o 4 a 13 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Realización 16: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina.

20 Realización 17: Un compuesto para uso de acuerdo con la realización 16, en donde dicho trastorno o enfermedad se selecciona de trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos relacionados con sustancias y la enfermedad de Alzheimer.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I'



en donde

5 Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)-;

en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>8</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

15 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

o

en donde R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>11</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

35 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenilo; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>12</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

40 cada R<sub>8</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>8</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

- cada  $R_{12}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{12}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 5 cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{13}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 10
- cada  $R_{11}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{11}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{14}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{14}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{14}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 15
- o
- 20  $Q_1$  es -O- y
- $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{9a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 25
- 30
- cada  $R_{9a}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{9a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 35
- 40
- 45 cada  $R_{10a}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10a}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{13a}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- $Q_2$  es =N- o =C( $R_{1a}$ )-;
- en donde  $R_{1a}$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino;
- $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);
- $X_1$  es -O-, -N( $R_{15}$ )-;
- 50  $R_{15}$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;
- n es 1, 2 o 3;



5 cada  $R_5$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo); o dos  $R_5$  en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman  $C_{3-7}$  cicloalquilo; o dos  $R_5$  en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman  $C_{3-7}$  cicloalquilo; o dos  $R_5$  en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman  $C_{4-7}$  cicloalquilo;

$Z_1$  es  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  o  $-S(O)_2-$ ;

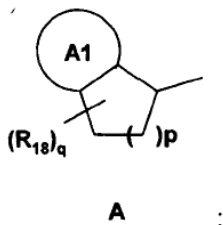
10  $R_6$  es  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{16}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

15 cada  $R_{16}$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ halogenalkyl, cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $C_{3-7}$ cycloalkyl (alquilo  $C_{1-4}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$ , o alquilo  $C_{1-6}$ halogenalkoxy;

20 o dos  $R_{16}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{17}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{17}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{17}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o

$R_6$  es un grupo A



25 en donde

p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada  $R_{18}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

30  $A_1$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{19}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

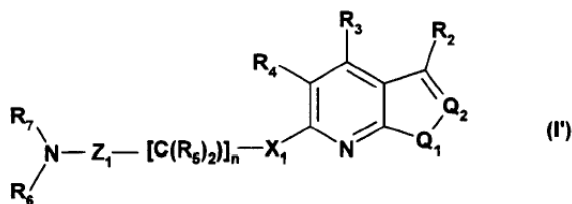
35 cada  $R_{19}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

y  $R_7$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);

en forma libre o en forma de sal

40 para su uso como un medicamento.

2. Un compuesto de la fórmula (I')



en donde

Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)-;

5 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub> alquilo; C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>8</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

15 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

25 o

en donde R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>11</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

35 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>12</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

40 cada R<sub>8</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>8</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

45 cada R<sub>12</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>12</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

- 5 cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{13}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 10 cada  $R_{11}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalquilo; o dos  $R_{11}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{14}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{14}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{14}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 15
- o
- $Q_1$  es -O- y
- 20  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{9a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 25
- 30 cada  $R_{9a}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{9a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 35 cada  $R_{10a}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi; o dos  $R_{10a}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{13a}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{13a}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{13a}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 40
- $Q_2$  es =N- o =C( $R_{1a}$ )-;
- en donde  $R_{1a}$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino;
- 45  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo);
- $X_1$  es -O-, -N( $R_{15}$ )-;
- $R_{15}$  es hidrógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;
- n es 1, 2 o 3;
- 50 cada  $R_5$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo); o dos  $R_5$  en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman  $C_{3-7}$  cicloalquilo; o dos  $R_5$  en átomos de carbono adyacentes junto con

dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;

Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>;

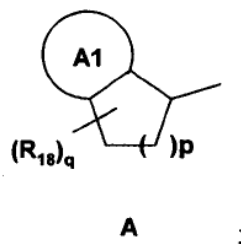
5 R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

15 o dos R<sub>16</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>17</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>17</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>17</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

20 o

es un grupo A



en donde

p es 1 o 2;

25 q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R<sub>18</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

30 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

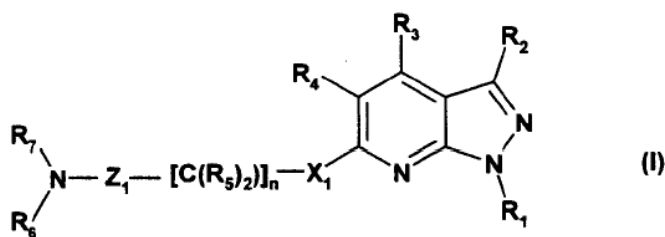
35 y R<sub>7</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);

y con la condición de que se excluyen los compuestos N-(2-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metilbencil)acetamida;

N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

- N-(3-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;  
 N-ciclohexil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 5 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;  
 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-ciclopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(2-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida; y  
 10 N-bencil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida  
 en forma libre o en forma de sal.  
 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula I



en donde

- 15  $R_1$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueniilo;  $C_{2-6}$  halogenoalqueniilo;  $C_{2-6}$  alquiniilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquiniilo; o  $R_1$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_8$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 20

y

- 25  $R_2$  es  $C_{2-6}$  alquilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueniilo;  $C_{2-6}$  halogenoalqueniilo;  $C_{2-6}$  alquiniilo;  $C_{2-6}$  halogenoalquiniilo; o  $R_2$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_9$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 30
- 35

o

$R_1$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido

directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>11</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

- 5 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alqueno; C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno; C<sub>2-6</sub> alquino; C<sub>2-6</sub> halogenoalquino; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>12</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R<sub>8</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>8</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

15 cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

20 cada R<sub>12</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>12</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

25 cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>10</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>13</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>13</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>13</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

30 cada R<sub>11</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>11</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>14</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>14</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>14</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

35 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);

X<sub>1</sub> es -O-, -N(R<sub>15</sub>)-;

R<sub>15</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

n es 1, 2 o 3;

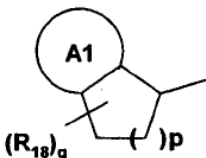
40 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo); o dos R<sub>5</sub> en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;

45 Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

50 R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada  $R_{16}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

- 5 o dos  $R_{16}$  en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos del anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{17}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada  $R_{17}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, o dos  $R_{17}$  en el mismo átomo del anillo son ambos oxo; o  $R_6$  es un grupo A



A

10

en donde

p es 1 o 2;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada  $R_{18}$  es independientemente halógeno o  $C_{1-6}$  alquilo;

- 15 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{19}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

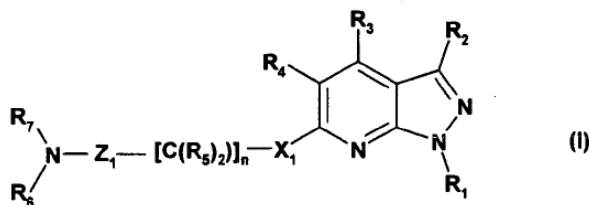
- 20 cada  $R_{19}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

y  $R_7$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino,  $C_{2-6}$  halogenoalquino,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo (alquilo  $C_{1-4}$ );

en forma libre o en forma de sal

- 25 para uso como un medicamento.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de la fórmula I



(I)

en donde

- 30  $R_1$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$  alquilo;  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;  $C_{2-6}$  alqueno;  $C_{2-6}$  halogenoalqueno;  $C_{2-6}$  alquino;  $C_{2-6}$  halogenoalquino; o  $R_1$  es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_8$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

35

y

5 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenido; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenido; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>9</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

15 o

20 R<sub>1</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>11</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

y

25 R<sub>2</sub> es C<sub>2-6</sub> alquilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquilo; C<sub>2-6</sub> alquenido; C<sub>2-6</sub> halogenoalquenido; C<sub>2-6</sub> alquinilo; C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo; o R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de tres a ocho miembros monocíclico o bicíclico saturado o insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo [3,4 b] piridina o a través de un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>12</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

30 cada R<sub>8</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>8</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

cada R<sub>9</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>9</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

35 cada R<sub>12</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>12</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

40 cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi; o dos R<sub>10</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>13</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>13</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>13</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

45 cada R<sub>11</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; o dos R<sub>11</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>14</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>14</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>14</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

50 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>2-6</sub> alquenido, C<sub>2-6</sub> halogenoalquenido, C<sub>2-6</sub> alquinilo, C<sub>2-6</sub> halogenoalquinilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo);



X<sub>1</sub> es -O-, -N(R<sub>15</sub>)-;

R<sub>15</sub> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

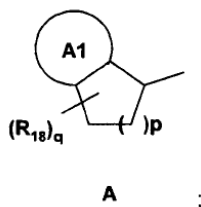
n es 1, 2 o 3;

- 5 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo); o dos R<sub>5</sub> en el mismo átomo de carbono junto con dicho átomo de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono adyacentes junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; o dos R<sub>5</sub> en átomos de carbono separados por un átomo de carbono adicional junto con dichos átomos de carbono forman C<sub>4-7</sub> cicloalquilo;

- 10 Z<sub>1</sub> es -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sub>6</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo) o un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

- 15 cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;
- 20 o dos R<sub>16</sub> en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo fusionado de cinco a siete miembros insaturado no aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>17</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R<sub>17</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, o dos R<sub>17</sub> en el mismo átomo del anillo son ambos oxo; o R<sub>6</sub> es un grupo A



en donde

p es 1 o 2;

- 30 q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R<sub>18</sub> es independientemente halógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

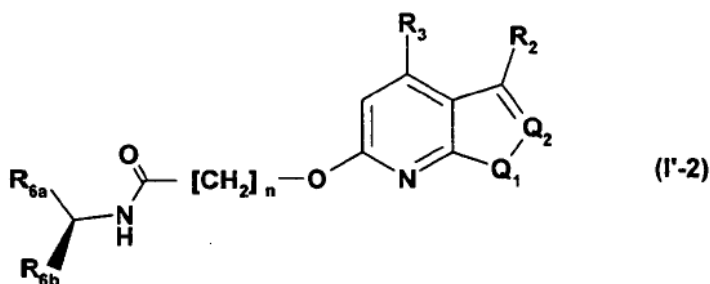
- 35 A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;

- 40 y R<sub>7</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>2-6</sub> halogenoalquino, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (alquilo C<sub>1-4</sub>);

y con la condición de que se excluyen los compuestos

- N-(2-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metilbencil)acetamida;  
 N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(3-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 5 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;  
 N-ciclohexil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(4-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;  
 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 10 N-ciclopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(4-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;  
 N-(2-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida; y  
 N-bencil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida  
 en forma libre o en forma de sal.
- 15 5. Un compuesto de fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =N-; o Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- y Q<sub>2</sub> es =C(R<sub>1a</sub>)-; o Q<sub>1</sub> es -O- y Q<sub>2</sub> es =N-.
6. Un compuesto de fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 2 o 5, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino o C<sub>2-6</sub> halogenoalquino.
- 20 7. Un compuesto de fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 2 o 5 o 6, en donde X<sub>1</sub> es -O-; n es 1; cada R<sub>5</sub> es hidrógeno, y Z<sub>1</sub> es -C(O)-.
8. Un compuesto de fórmula I' de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 5 a 7, en donde R<sub>3</sub> es C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, y R<sub>4</sub> es hidrógeno.
9. Un compuesto de fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula I'-2



- 25 en donde
- Q<sub>1</sub> es -N(R<sub>1</sub>)- u -O-;
- Q<sub>2</sub> es =N- o =C(R<sub>1a</sub>)-;
- 30 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino o C<sub>2-6</sub> halogenoalquino;
- R<sub>1a</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino o C<sub>2-6</sub> halogenoalquino;

5  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

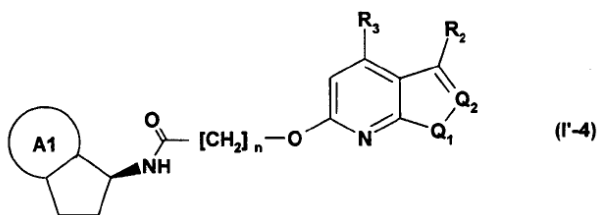
$R_3$  se selecciona de  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  halogenoalquilo;

n es 1;

10  $R_{6a}$  es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{16}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada  $R_{16}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi o  $C_{1-6}$  halogenoalquilo, y

$R_{6b}$  es  $C_{1-3}$  alquilo.

10. Un compuesto de la fórmula I' de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es un compuesto de la fórmula I'-4



20 en donde

$Q_1$  es  $-N(R_1)-$  u  $-O-$ ;

$Q_2$  es  $=N-$  o  $=C(R_{1a})-$ ;

$R_1$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino o  $C_{2-6}$  halogenoalquino;

25  $R_{1a}$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{2-6}$  alqueno,  $C_{2-6}$  halogenoalqueno,  $C_{2-6}$  alquino o  $C_{2-6}$  halogenoalquino;

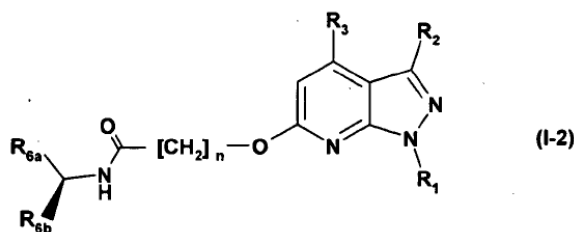
30  $R_2$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente o a través de un grupo  $C_{1-4}$  alquileo, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{10}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada  $R_{10}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  halogenoalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo,  $C_{3-7}$  cicloalquilo ( $C_{1-4}$  alquilo),  $C_{1-6}$  alcoxi, o  $C_{1-6}$  halogenoalcoxi;

$R_3$  se selecciona de  $C_{1-6}$  alquilo y  $C_{1-6}$  halogenoalquilo; n es 1;

35  $A_1$  es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por  $R_{19}$ , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y cada  $R_{19}$  es independientemente halógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  alcoxi o  $C_{1-6}$  halogenoalquilo.

40 11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4,

en donde dicho compuesto es un compuesto de la fórmula I-2



en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino o C<sub>2-6</sub> halogenoalquino;

- 5 R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1 H-pirazolo[3,4b]piridina o a través de un grupo C<sub>1-4</sub> alqueno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;
- 10

R<sub>3</sub> es seleccionado de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo

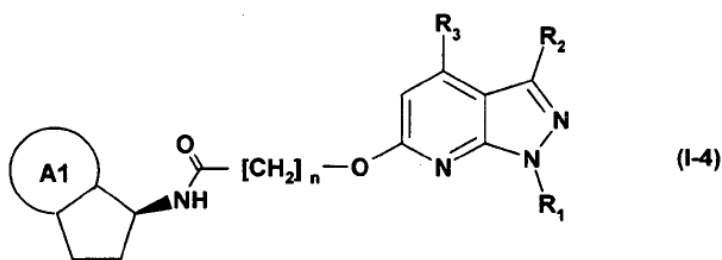
n es 1;

- 15 R<sub>6a</sub> es un sistema de anillo de cinco a diez miembros monocíclico o aromático policíclico fusionado el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>16</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>16</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo; y

- 20 R<sub>6b</sub> es C<sub>1-3</sub> alquilo.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4,

en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula I-4



en donde

- 25 R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, alquilo C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> halogenoalqueno, C<sub>2-6</sub> alquino o C<sub>2-6</sub> halogenoalquino;

- R<sub>2</sub> es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al átomo de carbono de la 1H-pirazolo [3,4 b] piridina o a través de un grupo alqueno C<sub>1-4</sub>, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>10</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R<sub>10</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo (C<sub>1-4</sub> alquilo), C<sub>1-6</sub> alcoxi, o C<sub>1-6</sub> halogenoalcoxi;
- 30

R<sub>3</sub> se selecciona de C<sub>1-6</sub> alquilo y C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo;

n es 1;

A1 es un sistema de anillo de cinco a seis miembros monocíclico aromático el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R<sub>19</sub>, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno, y cada R<sub>19</sub> es independientemente halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo o C<sub>1-6</sub> halogenoalquilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en forma libre o en forma farmacéuticamente aceptable el cual se selecciona del grupo que consiste de

- 2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 10 2-(3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-fenilpropil)acetamida;
- N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 15 N-(2-etoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(2-clorobencil)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;
- 20 2-(3-(3-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-(piridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 25 2-(1-metil-3-m-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil)-3-o-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(5-metilfuran-2-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 30 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metilbencil)acetamida;
- N-(3-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1-metil-3-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 35 N-(1-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

- N-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-tert-butil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(1-(1-etil-1H-pirazol-5-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 5 N-(1-(2,5-dimetiltiazol-4-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(4-metoxibencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(2-fluorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(3-clorobencil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 10 N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(3-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(4-ciclopropil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-p-toluil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 15 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-ciclohexil-1-metil[4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopentil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-ciclopropil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-ciclobutil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 20 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-propilacetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
- 2-(3-(3-clorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(3-bromofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 25 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilamino)-N-(1-feniletil)acetamida
- 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida;
- 30 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metilbencil)acetamida;
- N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-isopentil-2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 5 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)propanamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-(3-fluoropiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 10 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 15 2-(1,4-dimetil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-(6-metoxipirazin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(p-toluietil)acetamida;
- 20 2-(1,4-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 25 2-(1,4-dimetil-3-(tiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-(2-metoxitiazol-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(5-metiltiazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(1,4-dimetil-3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1 H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 30 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1 H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-p-toluilpropan-2-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 5 2-(3-ciclopropil-4-isopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 10 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- 15 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1 H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1 H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 20 2-(3-tert-butil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-isopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 25 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 30 2-(1,4-dimetil-3-(2-metilfuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(1-metil-3-o-toluil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-(4-metoxipiridin-2-il)-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluiletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;



- 2-(3-ciclopropil-4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 5 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-isobutilacetamida;
- N-ciclopentil-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(5-neopentilisoxazol-3-il)etil)acetamida;
- 10 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-fenetilacetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]pyhdin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-N-metilacetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-metilacetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-ciclopropiletil)acetamida;
- 15 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pyrazolo[3,4-b]pyhdin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)acetamida;
- N-(1-ciclopentiletil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)acetamida;
- 20 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-indol-5-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-(4-metoxifenil)propan-2-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 25 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(3-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metilbencil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-metoxibencil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 30 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)propanamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4,5-trimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluletil)acetamida;
- 35 2-(3-ciclopropil-1,5-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

## ES 2 460 915 T3

- 2-(1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazolo[5,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 5 2-(3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetamida;
- 2-(4-(difluorometil)-3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5,6-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 10 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)acetamida;
- N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)acetamida;
- N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(ciclohexilmetil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 15 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(6-metilpiridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-p-toluietil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)acetamida;
- 20 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(2-metoxifenil)etil)acetamida;
- N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(3-cloro-4-metoxibencil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- N-(1-(1H-indol-5-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((3-metilpiridin-2-il)metil)acetamida;
- 25 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(11-(4-metilpiridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)acetamida;
- N-(1-(benzo[d]tiazol-2-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;
- 30 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-metil-4,5,6,7-tetraidro-1H-indazol-4-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)etil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-fenilbutan-2-il)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida;
- 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(1-m-toluietil)acetamida; 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((1,5-dimetil-1H-indazol-4-il)metil)acetamida;
- 35

2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;

2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(4-etoxibencil)acetamida;

2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)acetamida;

N-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

5 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetamida;

N-(1-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)etil)-2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)acetamida;

2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N3-(1-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)etil)acetamida;

2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanamida;

y

10 2-(3-ciclopropil-1,4-dimetil-1H-pirazolo(3,4-b]piridin-6-iloxi)-N-(-1-(4-metoxifenil)etil) propanamida.

**14.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 4 a 13 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

**15.** Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 4 a 13 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

15 **16.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina.

**17.** Un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por los receptores de orexina de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho trastorno o enfermedad se selecciona de trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos relacionados con sustancias y la enfermedad de Alzheimer.