(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 388 315**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08747131 .4**
(96) Fecha de presentación: **30.04.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2152707**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

(54) Título: **Agonistas [6,5]-bicíclicos de receptores GPR119 acoplados a la proteína G**

(30) Prioridad:
04.05.2007 US 915952 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

(73) Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000, US

(72) Inventor/es:
FEVIG, John M. y
WACKER, Dean A.

(74) Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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

Agonistas [6,5]-bicíclicos de receptores GPR119 acoplados a la proteína G.

Solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/915.952 presentada el 4 de mayo de 2007.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a más de 100 millones de personas en el mundo. En los Estados Unidos hay más de 12 millones de diabéticos, con 600.000 nuevos casos diagnosticados cada año. La diabetes mellitus es un término de diagnóstico para un grupo de trastornos caracterizados por homeostasis anormal de la glucosa produciendo azúcar en sangre elevada. Hay muchos tipos de diabetes, pero los dos más comunes son tipo I (también denominada diabetes mellitus dependiente de insulina o DMDI) y tipo 2 (también denominada diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI).

La etiología de los diferentes tipos de diabetes no es la misma; sin embargo, todas las personas con diabetes tienen dos cosas en común: producción en exceso de glucosa por el hígado y poca o ninguna capacidad para mover la glucosa fuera de la sangre a las células en las que se convierte en el combustible primario del cuerpo.

Las personas que no tienen diabetes dependen de la insulina, una hormona producida en el páncreas, para mover la glucosa de la sangre a las células del cuerpo. Sin embargo, las personas que tienen diabetes o no producen insulina o no pueden usar eficientemente la insulina que producen; por tanto, no pueden mover la glucosa a sus células. La glucosa se acumula en la sangre creando una afección llamada hiperglucemia, y con el tiempo puede producir graves problemas para la salud.

La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos relacionados entre sí. El síndrome metabólico, caracterizado generalmente por hiperglucemia, comprende alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas producido por la secreción de insulina ausente o notablemente reducida y/o acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales. Las anomalías en los sistemas nerviosos periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético.

La diabetes también participa en el desarrollo de enfermedad renal, enfermedades oculares y problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también llamada nefropatía, se produce cuando el “mecanismo de filtración” del riñón se lesiona y la proteína se fuga a la orina en cantidades excesivas y eventualmente falla el riñón. La diabetes también es una causa principal de lesión a la retina en la parte trasera del ojo y aumenta el riesgo de cataratas y glaucoma. Finalmente, la diabetes está asociada a lesión nerviosa, especialmente en las piernas y los pies, que interfiere con la capacidad para sentir dolor y contribuye a infecciones graves. En conjunto, las complicaciones de la diabetes son una de las principales causas de muerte a nivel nacional.

Muchas personas con DMNDI tienen estilos de vida sedentarios y son obesos; pesan aproximadamente un 20% más del peso recomendado para su altura y complexión. Además, la obesidad se caracteriza por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, una característica compartida con DMNDI, hipertensión y aterosclerosis.

La obesidad, que es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto de energía, guarda una gran relación con la resistencia a la insulina y diabetes en animales experimentales y el ser humano. Sin embargo, los mecanismos moleculares que participan en síndromes de obesidad-diabetes no están claros. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, el aumento de la secreción de insulina equilibra la resistencia a la insulina y protege a los pacientes de hiperglucemia (Le Stunff y col., Diabetes, 43:696-702 (1989)). Sin embargo, con el tiempo, la función de las células β se deteriora y la diabetes no dependiente de insulina se desarrolla en aproximadamente el 20% de la población obesa (Pederson, P., Diab. Metab. Rev., 5:505-509 (1989)) y (Brancati, F.L. y col., Arch. Intern. Med., 159:957-963 (1999)). Por tanto, dada su alta prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad se ha convertido en el principal factor de riesgo para DMNDI (Hill, J.O. y col., Science, 280:1371-1374 (1998)). Sin embargo, siguen siendo desconocidos los factores que predisponen a una fracción de pacientes a la alteración de la secreción de insulina en respuesta a la acumulación de grasa. Las enfermedades más comunes con la obesidad son enfermedad cardiovascular (particularmente hipertensión), diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de diabetes), enfermedad de la vesícula biliar (particularmente cáncer) y enfermedades de la reproducción. La investigación ha mostrado que incluso una modesta reducción en el peso corporal puede corresponderse con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria.

La obesidad también aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, enfermedad ateromatosa e insuficiencia cardíaca están al frente de la complicación cardiovascular inducida por la obesidad. Se estima que si la población entera tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría el 25% y el riesgo de insuficiencia cardíaca y de accidentes cerebrovasculares el 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en sujetos de menos de 50 años de edad que tienen un

30% de sobrepeso. El paciente con diabetes se enfrente a una reducción del 30% de la vida. Después de la edad de 45, las personas con diabetes tienen aproximadamente tres veces más probabilidad que las personas sin diabetes de tener enfermedad cardíaca significativa y hasta cinco veces más probabilidad de tener un accidente cerebrovascular. Estos hallazgos enfatizan las interrelaciones entre factores de riesgo para DMNDI, obesidad y enfermedad cardíaca coronaria, además del potencial valor de un enfoque integrado que implica el tratamiento de tanto obesidad como diabetes (Perry, I. J. y col., BMJ, 310:560-564 (1995)).

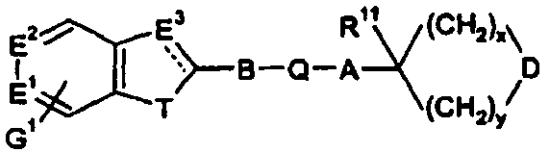
La diabetes de tipo 2 resulta de la pérdida progresiva de la función de células β pancreáticas en presencia de resistencia a la insulina, conduciendo a una reducción global en la salida de insulina (Prentki, M. y col., "Islet failure in type 2 diabetes", J. Clin. Invest., 116:1802-1812 (2006)). Las células β son el tipo de células que almacenan y liberan insulina en respuesta a una elevación de la glucosa en plasma o en respuesta a señales hormonales del intestino tras la ingestión de comida. La evidencia sugiere que en diabéticos de tipo 2 la tasa de muerte celular de células β (apoptosis) supera la del desarrollo de nuevas células β, dando una pérdida global en el número de células β (Butler, A.E. y col., "β-cell deficit and increased β-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes", Diabetes, 52:102-110 (2003)). La apoptosis de células β puede producirse a partir de elevaciones persistentes en los niveles de glucosa en plasma (glucotoxicidad) y/o niveles de lípidos en plasma (lipotoxicidad).

Se sabe que los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) expresados en células β modulan la liberación de insulina en respuesta a cambios en los niveles de glucosa en plasma (Ahren, B., "Autonomic regulation of islet hormone secretion – Implications for health and disease", Diabetologia, 43:393-410 (2003)). Se ha mostrado que aquellos GPCR específicamente acoplados a la elevación de cAMP por la subunidad G_S alfa de la proteína G potencian la liberación de insulina estimulada por glucosa desde las células β. Los GPCR estimulantes de AMP cíclico en células β incluyen GLP-1, GIP, receptores β2-adrenérgicos y GPR119. Se sabe que el aumento de la concentración de cAMP en células β conduce a la activación de PKA que se cree que previene la apertura de los canales de potasio en la superficie de la célula β. La reducción en el eflujo de K^+ despolariza la célula β conduciendo a un influjo de Ca^{++} que promueve la liberación de insulina.

GPR119 (por ejemplo, GPR119 humano, nº de acceso de GenBank.RTM. AAP72125 y alelos del mismo; por ejemplo, GPR1 19 de ratón, nº de acceso de GenBank.RTM. AY288423 y alelos del mismo) es un GPCR localizado en la posición del cromosoma Xp26.1 (Fredricksson, R. y col., "Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives", FEBS Lett., 554:381-388 (2003)). El receptor se acopla a G, y cuando se estimula, produce una elevación en cAMP en una variedad de tipos de células que incluyen insulinomas derivados de células β (Soga, T. y col., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", Biochem. Biophys. Res. Comm., 326:744-751 (2005), solicitudes internacionales WO 04/065380, WO 04/076413, WO 05/007647, WO 05/007658, WO 05/121121, WO 06/083491 y EP 1338651). Se ha mostrado que el receptor está localizado en las células β del páncreas en varias especies, además de en tipos de células específicas del tracto gastrointestinal. La activación de GPR119, con ligandos agonistas tales como lisofosfatidilcolina, produce un aumento en la secreción de insulina dependiente de glucosa de los islotes de ratón primarios y diversas líneas celulares de insulinoma tales como NIT-1 y HIT-T15 (Soga, T. y col., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", Biochem. Biophys. Res. Comm., 326:744-751 (2005); Chu, Z.L. y col., "A role for β-cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", Endocrinology (2007) doi:10.1210/ en.2006-1608).

Si los activadores de GPR119 se administran a ratones tanto normales como a ratones que tienen tendencia a diabetes debido a mutación genética, antes de una prueba de tolerancia a la glucosa oral, se observan mejoras en la tolerancia a la glucosa. En estos animales tratados también se observa un aumento de corta duración en los niveles de péptido-1 similar al glucagón en plasma y de insulina en plasma (Chu, Z.L. y col., "A role for β-cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", Endocrinology (2007) doi:10,1210/ en.2006-1608). Además de los efectos sobre los niveles de glucosa en plasma, también se ha demostrado que los activadores de GPR119 producen reducciones en la ingesta de alimentos de corta duración y reducen el peso corporal en ratas tras la administración de larga duración (Overton, H.A. y col., "Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents", Cell Metabolism, 3:167-175 (2006), documentos WO 05/007647, WO 05/007658).

El documento WO 2006/067532 desvela agonistas de receptores acoplados a la proteína G de fórmula

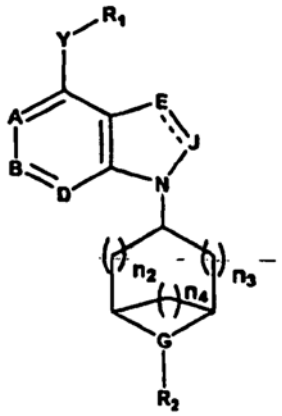


(I)

que son útiles para el tratamiento de obesidad y diabetes.

Resumen de la invención

Según la presente invención se proporcionan arilo y heterociclilo y compuestos relacionados que tienen la estructura general de fórmula I:



Fórmula I

en la que n_2, n_3, n_4, A, B, D, E, G, J, Y, R_1 y R_2 se definen más adelante.

Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de receptores acoplados a la proteína G. Preferentemente, los compuestos de la presente invención modulan la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G ("GPR119"). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR119, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas a diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas a diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones de componente, obesidad y otras enfermedades. Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la modulación del receptor GPR119 acoplado a la proteína G que pueden prevenirse, modularse o tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retrasada, aterosclerosis y sus secuelas, función anormal del corazón, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos de los lípidos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH y glaucoma. En general, los compuestos probados de la presente invención muestran actividad funcional de GPR119 con una CE_{50} de <10 µM.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos y procedimientos desvelados de uso de tales compuestos. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

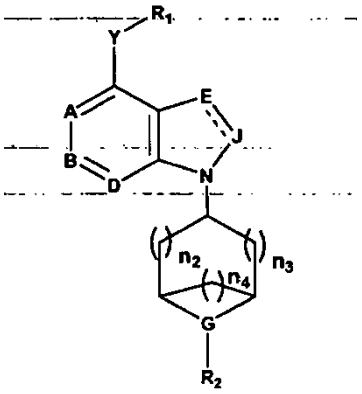
Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados a la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G, tal como se define anteriormente y en lo sucesivo, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I se administra a un paciente mamífero, es decir, humano, en necesidad de tratamiento.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o varios de otros agentes.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar las enfermedades, como se define anteriormente y en lo sucesivo, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos otro tipo de agente terapéutico se administra a un paciente mamífero, es decir, humano, en necesidad de tratamiento.

Descripción de la invención

Según la presente invención se proporcionan compuestos de fórmula I



(I)

y enantiómeros, diaestereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que:

A, B y D son independientemente CR_{4b} o N, a condición de que al menos uno de A, B o D sea N;
E está seleccionado del grupo que consiste en CR^9R^9, CR^9, O, N y NH (siendo un grupo más particular CH_2, CH, O, N y NH);
G es CH o N;
J es CR_9R_9, CR_9, C=O, C=S o N;
la línea de rayas representa un doble enlace opcional, a condición de que J no sea C=O, C=S o CR_9R_9 cuando un doble enlace esté presente;
Y es NR_3, O o S;
n_2 y n_3 están seleccionados cada uno independientemente de 0-2;
n_4 es 0-3;
R_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4 (más particularmente 1-5 de R_4);
R_2 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(=O)R_5$ y $-C(=O)OR_5$, en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6 (particularmente 1-5 R_6);
R_3 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo (particularmente en el que heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S);
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo; heterociclilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$; $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, -SH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6 (particularmente 1-5 R_6);
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, -SH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O)R_8$, en el que alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6 (particularmente 1-5 R_6);
R_5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6 (particularmente 1-5 R_6);
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, -SH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;
R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en el que

arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, -OH, -SH, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$ y arilalquilo;

R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en el que arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10a}, y el heterociclilo y heterociclilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, -OH, -SH, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_9$. $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_9$, $-S(O)NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$ y arilalquilo; y

R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y arilo.

En una primera realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que A y D son cada uno independientemente CR_{4b} o N y B es CR_{4b}, a condición de que al menos uno de A y D sea N.

En una segunda realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que A y D son cada uno independientemente CR_{4b} o N y B es CR_{4b}, a condición de que al menos uno de A y D sea N, y E es N, O o CH.

En una tercera realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que A y D son cada uno N y B es CR_{4b}.

En una cuarta realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que A y D son cada uno N, B es CR_{4b} y E es N, O o CH.

En una quinta realización se proporcionan compuestos de fórmula I en la que A es N, y B y D son cada uno CR_{4b}.

En una sexta realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que A es N, B y D son cada uno CR_{4b} y E es N, O o CH.

En una séptima realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que G es N.

En una octava realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que R_{4b} es hidrógeno.

En una novena realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

J es CR_9R_9, CR_9, C=O o N;

la línea de rayas representa un doble enlace opcional, a condición de que J no sea C=O o CR_9R_9 cuando un doble enlace esté presente;

Y es NR_3, O o S;

n_2 y n_3 son independientemente 1 ó 2;

n_4 es 0-3;

R_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;

R_2 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(=O)R_5$ o $-C(=O)OR_5$, en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;

R_3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;

R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, CN, -OH, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más

R_6;
R_5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, -C(=(O)OH, -C(=O)OR_{10}, -OCF_3, -OR_{10}, -OH, -SR_{10}, -S(O)$_3$H, -P(O)$_3H_2$, -C(O)NR_9R_9, -NR_9R_9, -S(O)$_2NR_9R_9$, -$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)$NR_9S(O)_2R_9$, -S(O)$_2NR_9C(=O)OR_9$; -S(O)$_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, -C(=O)$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)R_{10}, -$NR_9C(=O)H$, -$NR_9C(=O)R_{10}$, -$OC(=O)R_{10}$, -C(=NR_{14})NR_9R_9, -NHC(=NR_{14})$NR_{14}R_{14}$, -S(=O)R_{10}, -S(O)$_2R_{10}$, -$NR_9C(=O)OR_8$ y -$NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;
R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo y heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo y heterociclilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -NH_2, -CN, -C(=O)OH, C(=O)OR_{14}, -OCF_3, -OR_{14} y -OH;
R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo y heterociclilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -NH_2, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{14}, -OCF_3, -OR_{14} y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o arilo C6-10.

En una décima realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

J es CR_9R_9, CR_9, C=O o N;
la línea de rayas representa un doble enlace opcional, a condición de que J no sea C=O o CR_9R_9 cuando un doble enlace esté presente;
Y es NR_3, O o S;
n_2 y n_3 son cada uno independientemente 1 ó 2;
n_4 es 0-3;
R_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 está seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)R_5 y -C(=O)OR_5, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno o alquilo;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{10}, -OCF_3, -OR_{10}, -OH, -SR_{10}, -S(O)$_3$H, -P(O)$_3H_2$, -C(=O)NR_9R_9, -NR_9R_9, -S(O)$_2NR_9R_9$, -$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)$NR_9S(O)_2R_9$, -S(O)$_2NR_9C(=O)OR_9$, -S(O)$_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, -C(=O)$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)R_{10}, -$NR_9C(=O)H$, -$NR_9C(=O)R_{10}$, -$OC(=O)R_{10}$, -$OC(=O)NR_9R_9$, -C(=NR_{14})NR_9R_9, -NHC(=NR_{14})$NR_{14}R_{14}$, -S(=O)R_{10}, -S(O)$_2R_{10}$, $NR_9C(=O)OR_8$ y -$NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, halógeno, CN, -OH, -OR_{10} y -SR_{10}, en el que alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{10}, -OCF_3, -OR_{10}, -OH, -SR_{10}, -S(O)$_3$H, -P(O)$_3H_2$, -C(=O)NR_9R_9, -NR_9R_9, -S(O)$_2NR_9R_9$, -$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)$NR_9S(O)_2R_9$, -S(O)$_2NR_9C(=O)OR_9$, -S(O)$_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, -C(=O)$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)R_{10}, -$NR_9C(=O)H$, -$NR_9C(=O)R_{10}$, -$OC(=O)R_{10}$, -C(=NR_{14})NR_9R_9, -NHC(=NR_{14})$NR_{14}R_{14}$, -S(=O)R_{10}, -S(O)$_2R_{10}$, -$NR_9C(=O)OR_8$ y -$NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo y heterociclilo;
R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo y heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo y heterociclilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6,

halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;
R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10, heteroarilo y heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo y heterociclilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y arilo C6-10.

En una undécima realización se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

J es CR_9R_9, CR_9, C=O o N;
la línea de rayas representa un doble enlace opcional, a condición de que J no sea C=O o CR_9R_9 cuando un doble enlace esté presente;
Y es NR_3, O o S;
n_2 y n_3 son cada uno independientemente 1 ó 2;
n_4 es 0 o 2;
R_1 es arilo C6-10 o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 está seleccionado del grupo que consiste en arilo C6-10, heteroarilo, $-C(=O)R_5$ y $-C(=O)OR_5$, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno o alquilo C1-4;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, -cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, halógeno, CN, -OH, $-OR_{10}$ y $-SR_{10}$, en el que alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6 y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6 y heteroarilo;
R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10 y o heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;
R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10 y heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y arilo C6-10.

En una duodécima realización se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

J es CR_9 o N;
la línea de rayas representa un doble enlace;
Y es NR_3, O o S;
n_2 y n_3 son independientemente 1 ó 2;
n_4 es 0 o 2;
R_1 es arilo C6-10 o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;

R_2 es heteroarilo, $-C(=O)R_5$ o $-C(=O)OR_5$, en el que heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=OR_{10}$-$OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_1$, $-S(=O)R_{10}$ $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, arilo C6-10 y cicloalquilo C3-6, en el que alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10 y cicloalquilo C3-6, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ o $-NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6 y arilo C6-10;
R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10 y heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y $-OH$;
R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10 y heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y $-OH$; y
R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y arilo C6-10.

En una decimotercera realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

J es CR_9 o N;
la línea de rayas representa un doble enlace;
Y es NR_3, O o S;
n_2 y n_3 son independientemente 1 ó 2;
n_4 es 0;
R_1 es arilo C6-10 o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 es heteroarilo, $-C(=O)R_5$ o $-C(=O)OR_5$, en el que heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, $-CN$, $-C(=O)OH$, $C(=O)OR_{10}$, OCF_3 OR_{10}, OH, SR_{10}, $C(=O))NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(-O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-6, en el que alquilo y cicloalquilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_5 es alquilo C1-6, arilo C6-10 o cicloalquilo C3-6, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, es independientemente alquilo C1-6 o arilo C6-10;

R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 y arilo C6-10, en el que arilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;
R_{10}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o arilo C6-10, en el que arilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6 o arilo C6-10.

En una decimocuarta realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

A y D are independientemente -CH-o N, a condición de que al menos uno de A y D sea N;
B es CH;
E es CH o N;
G es CH o N;
J es CR_9 o N;
la línea de rayas es un doble enlace;
Y es NR_3 o O;
n_2 y n_3 son cada uno 1;
n_4 es 0;
R_1 es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 es heteroarilo, $-C(=O)R_5$ o $-C(=O)OR_5$, en el que heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, fenilo, heteroarilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(OhNR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, fenilo o heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1-5) R_6;
R_{46}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-6;
R_5 es alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, fenilo, heteroarilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, es independientemente alquilo C1-6 o fenilo;
R_9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; R_{10}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6 o fenilo.

En una decimoquinta realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que:

A y D son independientemente CH o N, a condición de que al menos uno de A y D sea N;
B es CH;
E es CH o N (más particularmente, N);
G es N;
J es CR_9 o N;
la línea de rayas es un doble enlace;
Y es NR_3 o O;
n_2 y n_3 son 1;
n_4 es 0;
R_1 es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 es pirimidinilo, piridilo, oxadiazolilo, benzoxazol o $-C(=O)OR_5$, en el que heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) R_6;
R_3 es hidrógeno;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6,

haloalquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, fenilo, heteroarilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $S(=O)R_{10}$, $S(O)_2R_{10}$, $NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, fenilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1-5) R_6;

R_{4b}, en cada aparición, es hidrógeno;

R_5 es alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1-5) R_6;

R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, fenilo, heteroarilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$.

R_8, en cada aparición, es independientemente alquilo C1-6 o fenilo;

R_9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};

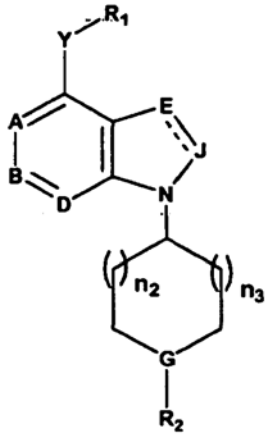
R_{98}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;

R_{10}, en cada aparición, es independientemente alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y

R_{14}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo C1-6.

En una decimosexta realización particular se proporcionan compuestos de fórmula I en la que el compuesto es un compuesto de fórmula Ia:



Fórmula Ia

Otros subgrupos de fórmula Ia comprenden un subconjunto de cada realización particular enumerada en este documento (por ejemplo, realizaciones 1-15 y 17-26, pero limitado a cuando $n_4 = 0$).

Para la descripción general de la invención y además de para cada una de las realizaciones 1-26 descritas en este documento, valores más particulares son del siguiente modo:

"Arilo C6-10" tiene un valor más particular de fenilo.

"Heteroarilo" tiene un valor más particular (especialmente para R_4 y R_6) de un único anillo con 6 átomos de los que 1-4, e incluso más particularmente 1-3, átomos están seleccionados cada uno independientemente de O, S y N y el resto están seleccionados para ser carbonos. Valores incluso más particulares para heteroarilo son oxazol, triazol, imidazol y pirazol.

"Uno o más R_6" tiene un valor más particular de 1-5 de R_6 que están seleccionados independientemente de la definición enumerada para R_6 para esa realización.

"Heterociclilo" tiene un valor más particular que el que comprende 1-4 átomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos restantes carbono, y un valor incluso más particular que un anillo de 4 a 6 miembros con 1-2 miembros seleccionados de O, S y N y siendo los átomos restantes carbono.

"Uno o más sustituyentes seleccionados de R_4" tiene un valor más particular de 1-5 de R_4.

En una decimoséptima realización particular, los compuestos de la presente invención están seleccionados de los compuestos ejemplificados en los ejemplos.

En una decimoctava realización particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o varios de otros agentes, por ejemplo, un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón o fragmento del mismo.

En una decimonovena realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en modular la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una vigésima realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados a la actividad del receptor GPR 119 acoplado a la proteína G que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, modulación o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad del receptor GPR119 acoplado a la proteína G que pueden prevenirse, modularse o tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retrasada, aterosclerosis y sus secuelas, función anormal del corazón, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos de los lípidos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH y glaucoma.

En una vigesimoprimera realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y deterioro cognitivo que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, modulación o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una vigesimosegunda realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de diabetes que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, modulación o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una vigesimotercera realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de hiperglucemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, modulación o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una vigesimocuarta realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de obesidad que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, modulación o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una vigesimoquinta realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de dislipidemia que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, modulación o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En una vigesimosexta realización particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso en prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de hipertensión que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, en necesidad de prevención, modulación o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

La presente invención también engloba todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención observadas en este documento.

Definiciones

Esta sección de definiciones se enumera por comodidad, pero está sometida a las definiciones específicas y más estrechas dadas para las realizaciones y ejemplos enumerados en cualquier parte en la memoria descriptiva y los ejemplos.

Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es muy conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos aquellos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Están previstas todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todos las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

Un enantiómero de un compuesto de fórmula I puede mostrar mayor actividad en comparación con el otro. Por tanto, se considera que todas las estereoquímicas son una parte de la presente invención. Si se requiere, la separación del material racémico puede lograrse por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una columna quiral o por una resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Steven D. Young, S.D. y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2602-2605 (1995).

Hasta el punto de que los compuestos de fórmula I, y sales de los mismos, puedan existir en su forma tautomérica, todas aquellas formas tautoméricas se contemplan en este documento como parte de la presente invención.

El término “sustituido”, como se usa en este documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o anillo diseñado se sustituye con una selección del grupo indicado, a condición de que no se supere la valencia normal del átomo o átomo de anillo diseñado, y que la sustitución produzca un compuesto estable. Si un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo.

Si cualquier variable (por ejemplo, R_4) se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con $(R_4)_m$ y m es 0-3, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R_4, y R_4 en cada aparición está seleccionado independientemente de la definición de R_4. Por tanto, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones producen compuestos estables.

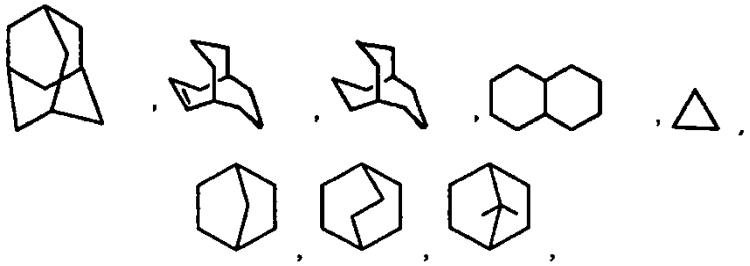
Si se muestra que un enlace a un sustituyente atraviesa un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Si se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por el que tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse mediante cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones producen compuestos estables.

Como se usa en este documento, “alquilo” está previsto que incluya grupos hidrocarburo alifático saturados tanto de cadena ramificada como lineal que contienen 1 a 20 carbonos, preferentemente 1 a 10 carbonos, más preferentemente 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos y similares, además que tales grupos pueden incluir opcionalmente 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, por ejemplo F, Br, Cl o I, o CF_3, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquenilo” como se usa en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente 2 a 12 carbonos, y más preferentemente 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo declarados en este documento.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquinilo” como se usa en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente 2 a 12 carbonos, y más preferentemente 2 a 8 carbonos en la cadena normal que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares; y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo declarados en este documento.

A menos que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo”, como se emplea en este documento solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen 1 a 10 anillos, preferentemente 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo, preferentemente 3 a 15 carbonos, más preferentemente 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que pueden fusionarse con 1 ó 2 anillos aromáticos como se describen para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

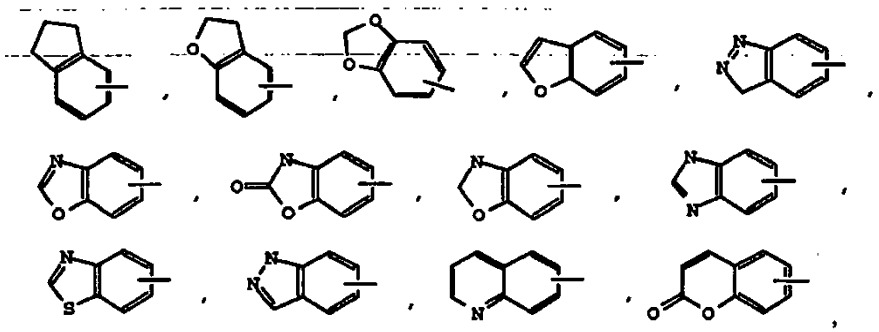
Si los grupos alquilo como se definen anteriormente tienen enlaces sencillos para la unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se llaman grupos “alquileno” y pueden estar opcionalmente sustituidos como se define anteriormente para “alquilo”.

Si los grupos alquenilo como se definen anteriormente y los grupos alquinilo como se definen anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para la unión en dos átomos de carbono diferentes, se llaman “grupos alquenileno” y “grupos alquinileno”, respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se define anteriormente para “alquenilo” y “alquinilo”.

“Halo” o “halógeno” como se usa en este documento se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo; y “haloalquilo” está previsto que incluya grupos hidrocarburo alifático saturados tanto de cadena ramificada como lineal, por ejemplo CF_3, que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituido con 1 o más halógenos (por ejemplo $-C_vF_w$ en la que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)).

A menos que se indique lo contrario, el término “arilo”, como se emplea en este documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 carbonos en la porción de anillo (tal como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente 1 a 3 anillos adicionales fusionados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo)

por ejemplo



y pueden estar opcionalmente sustituidos mediante átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino, o arilsulfon-aminocarbonilo, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo declarados en este documento.

A menos que se indique lo contrario, el término “alcoxi inferior”, “alcoxi”, “ariloxi” o “aralcoxi”, como se emplea en este documento solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores ligados a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique lo contrario, el término “amino”, como se emplea en este documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo; alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar adicionalmente sustituidos con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R^1 o sustituyentes para R^1 que se declaran anteriormente. Además, los sustituyentes de amino pueden considerarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, trifluorometilo o hidroxi.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquiltio inferior”, “alquiltio”, “ariltio” o “alquiltio, como se emplea en este documento solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores ligados a un átomo de azufre.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquilamino inferior”, “alquilamino”, “arilamino” o “arilalquilamino”, como se emplea en este documento solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores ligados a un átomo de nitrógeno.

Como se usa en este documento, el término “heterociclilo” o “sistema de heterocíclico” pretende significar un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 4 a 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, NH, O y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado con un anillo de benceno. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, produciendo una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se observa específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Como se usa en este documento, el término “sistema heterocíclico aromático” o “heteroarilo” pretende significar un anillo aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico estable de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos están seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S y es de naturaleza aromática.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiafenilo,

benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo y pirimidinilo. También se incluyen compuestos de anillo y espiro fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Ejemplos de heteroarilos son 1H-indazol, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, ejemplos de heteroarilos son indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.

El término “heterociclilalquilo” o “heterociclilo”, como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heterociclilo como se definen anteriormente unidos mediante un átomos de C o heteroátomo a una cadena de alquilo.

El término “heteroarilalquilo” o “heteroarilalquenilo”, como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se define anteriormente unido mediante un átomo de C o heteroátomo a una cadena de alquilo, alquileno o alquenileno como se define anteriormente.

El término “ciano” como se usa en este documento se refiere a un grupo -CN.

El término “nitro” como se usa en este documento se refiere a un grupo $-NO_2$.

El término “hidroxi” como se usa en este documento se refiere a un grupo OH.

El término “farmacéuticamente aceptable” se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde a una relación de beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en este documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos de ácido tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, pág. 1418 (1985), cuya divulgación se incorpora por este documento por referencia.

Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* proporcionando el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula 1) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención.

Además, los compuestos de fórmula I, posteriormente a su preparación, se aíslan preferentemente y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual al o superior al 99% del compuesto de fórmula I (compuesto I "sustancialmente puro"), que luego se usa o se formula como se describe en este documento. Tales compuestos de fórmula I "sustancialmente puros" también se contemplan en este documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono que incluyen uno cualquiera de los sustituyentes R y/o presentan polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas, o diaestereoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diaestereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diaestereoméricos o enantioméricos, pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccionada.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incorporar compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" está previsto que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para modular GPR119 o eficaces para tratar o prevenir diversos trastornos. Como se usa en la presente invención, se cree que una cantidad terapéuticamente eficaz está en el intervalo de 0,1 - 100 mg/kg por día.

Como se usa en este documento, "tratar" o "tratamiento" engloba el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad, pero todavía no se ha diagnosticado que lo tiene; (b) modular el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, producir la regresión del estado de enfermedad.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas muy conocidas para un experto en la materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos más adelante, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones en la misma, como se aprecia por aquellos expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos más adelante. Todas las referencias citadas en este documento se incorporan por este documento en su totalidad por referencia.

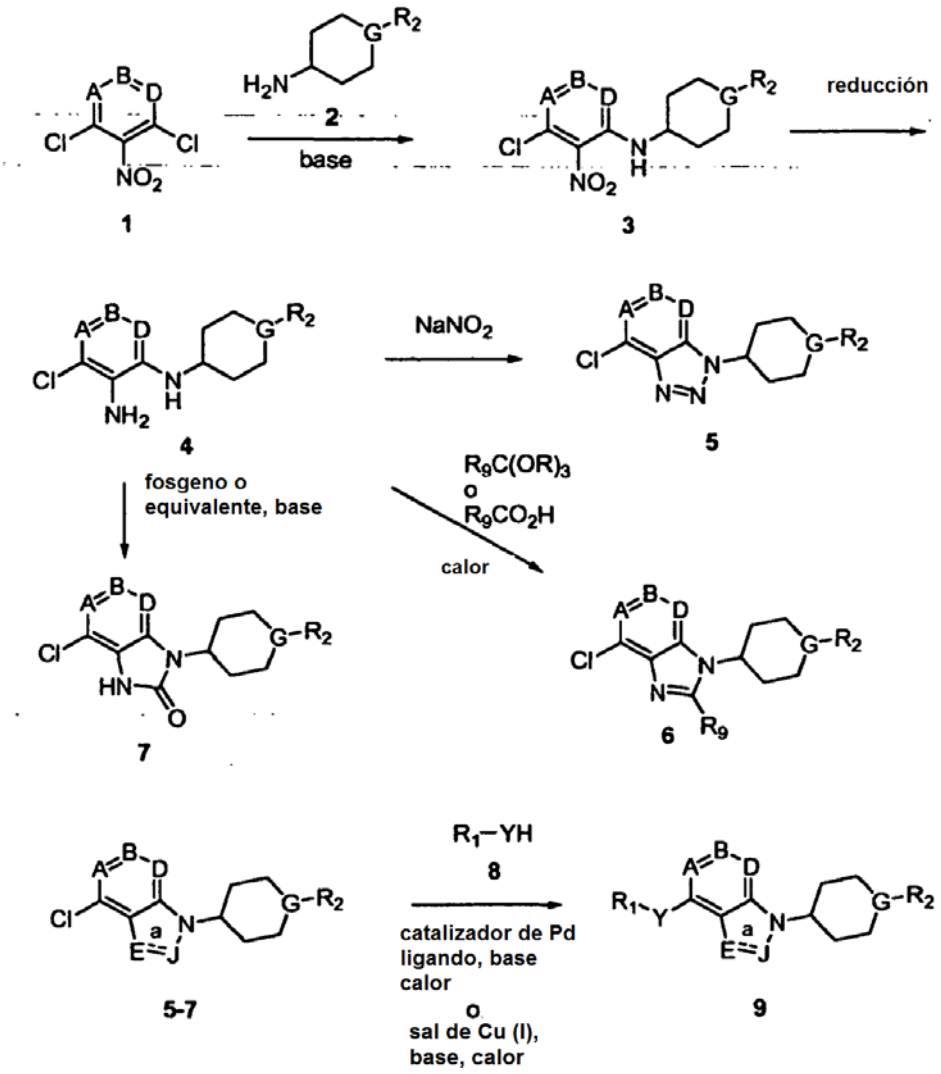
Los compuestos novedosos de fórmula I pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se efectúan. En la descripción de los procedimientos sintéticos descritos más adelante también debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se eligen para ser las condiciones estándares para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocidas por un experto en la materia. Un experto en la materia de síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula de partida debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. No todos los compuestos de fórmula I que se encuentran en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los procedimientos descritos. Tales restricciones a los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, serán rápidamente evidentes para un experto en la materia y deberán usarse procedimientos alternativos.

Las rutas de síntesis descritas en los siguientes esquemas se muestran por simplicidad para compuestos de fórmula I en la que G es N o CH, n_2 y n_3 son 1, y n_4 es 0, de forma que la síntesis se describe para aquellos compuestos de fórmula I que contienen un anillo de piperidina o ciclohexano. Se reconocerá por aquellos expertos en la materia que las rutas de síntesis descritas en los siguientes esquemas también pueden aplicarse fácilmente a aquellos compuestos de fórmula I en la que G es N o CH, n_2 y n_3 son independientemente 0-2 y n_4 es 0-3. Se reconocerá adicionalmente que los materiales de partida apropiados para aquellos compuestos de fórmula I en la que G es N o CH, n_2 y n_3 son independientemente 0-2 y n_4 es 0-3 están tanto comercialmente disponibles como pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos convencionales conocidos para aquellos expertos en la materia.

La síntesis de compuestos de fórmula I en la que E es N o NH se describe en el Esquema 1. Estos compuestos pueden prepararse a partir de compuestos de dicloronitro (1) que están tanto comercialmente disponibles como pueden prepararse fácilmente por un experto en la materia. Por ejemplo, la 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (1, A y D son N, B es CH) está comercialmente disponible, mientras que la 2,4-dicloro-3-nitropiridina (1, A es N, B y D son CH) está fácilmente disponible a partir de 2,4-dihidroxipiridina (véase Norman, M.H. y col., J. Med. Chem., 43:4288

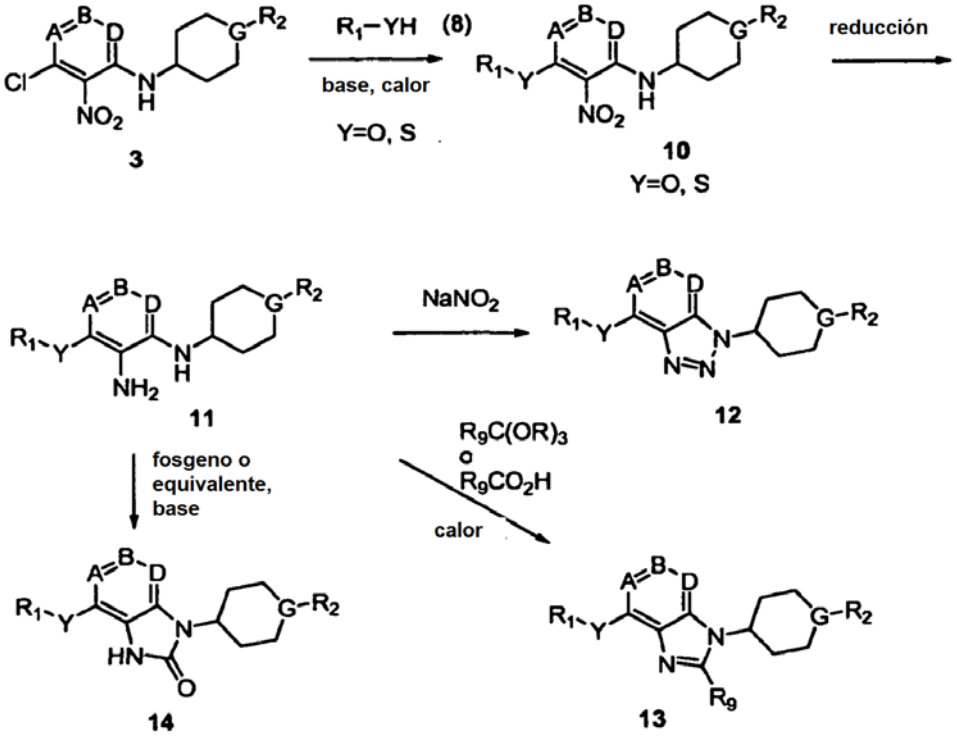
(2000)). El tratamiento de (1) con la amina (2) en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como DMF, THF o cloruro de metileno, proporciona (3). La reducción del grupo nitro puede llevarse a cabo con una variedad de reactivos, tales como con Zn/NH_4Cl o $SnCl_2$, o por varios otros reactivos conocidos para aquellos expertos en la materia, proporcionando la diamina (4). El tratamiento de la diamina (4) con un reactivo diazotizante, tal como nitrito de sodio en medio ácido, tal como ácido acético o HCl acuoso, conduce a la diazotización de la anilina primaria y posterior ciclación proporcionando el triazol fusionado (5). Un procedimiento preferido implica tratar (4) con nitrito de sodio en ácido acético glacial a temperatura ambiente proporcionando (5). El tratamiento de (4) con una variedad de reactivos, tales como ortoformiato de trimetilo, N,N-dimetilformamida-dimetilacetal o ácido fórmico (en la que R_9 es H), o con diversos ortoésteres o ácidos carboxílicos (en la que R_9 es alquilo o arilo) a temperatura elevada, con o sin un disolvente tal como tolueno, proporciona el imidazol fusionado (6). Un procedimiento preferido cuando R_9 es hidrógeno implica calentar (4) en ortoformiato de trimetilo puro a 60-100ºC proporcionando (6). El tratamiento de (4) con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o carbonildiimidazol, en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como cloruro de metileno o THF, proporciona la urea cíclica fusionada (7). Un procedimiento preferido implica tratar (4) con fosgeno y trietilamina en THF a temperatura ambiente proporcionando (7). El tratamiento de (5-7) con un reactivo R_1-YH (8) apropiado en la que Y = NR_3, O o S proporcionando (9) puede llevarse a cabo bajo una amplia variedad de condiciones familiares para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, si Y es NR_3, la reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio usando un catalizador de paladio apropiado tal como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$, etc., y un ligando adecuado tal como BINAP, PPh_3, $P(tBu)_3$, o-(bifenil)$P(tBu)_2$, etc., y una base tal como, pero no se limita a, NaOtBu o Cs_2CO_3 en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF o DME, a temperaturas elevadas, dando (9) (véanse Yang, B.H. y col., J. Organomet. Chem., 576:125 (1999) y Urgaonkar, S. y col., J. Org. Chem., 68:8416 (2003), y referencias citadas en su interior). En un procedimiento preferido, (5-7) se trata con una anilina (8) apropiada usando $Pd(dppf)Cl_2$ como catalizador, BINAP como ligando, NaOtBu como base en tolueno a 100ºC, con o sin irradiación de microondas, proporcionando compuestos (9). Si Y es O, la reacción puede llevarse a cabo mediante una variedad de condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio proporcionando éteres de diarilo (9). Por ejemplo, el tratamiento de (5-7) con un fenol (8) en presencia de un catalizador de paladio, tal como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, etc., un ligando tal como DPPF, BINAP, $P(tBu)_3$, O-(bifenil)$P(tBu)_2$, etc., y una base tal como, pero no se limita a, K_2CO_3, o K_3PO_4 en un disolvente adecuado tal como DMF, tolueno, THF o DME, a temperaturas elevadas, proporciona éteres (9) (para una revisión reciente de la síntesis de éteres de diarilo véase Frlan, R. y col., Synthesis, 2271 (2006)). Los éteres de diarilo (9) también pueden prepararse por la reacción de acoplamiento de Ullmann, que implica tratamiento de (5-7) con un fenol (8) o su sal de sodio en presencia de una sal de cobre (I), tal como Cu_2O, CuI, CuBr, $CuPF_6(MeCN)$, etc., una base adecuada tal como Cs_2CO_3 o NaOtBu, con o sin añadir un ligando, tal como 1,10-fenantrolina, Chxn-Py-Al, PPh_3, etc., en un disolvente adecuado, tal como piridina, tolueno, DMF, MeCN, etc., a temperaturas elevadas, proporcionando éteres (9) (véase Frlan, R. y col., Synthesis, 2271 (2006)). Si Y es S, la reacción también puede llevarse a cabo por acoplamiento catalizado por paladio de (5-7) con un ariltiol (8), por ejemplo, usando $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(OAc)_2$ como catalizador, un ligando tal como Xantphos o DPEphos, una base tal como base de Hunig o carbonato de potasio, en dioxano o tolueno como disolvente a temperatura elevada, proporcionando tioéteres de diarilo (9) (véase Itoh, T. y col., Org. Lett., 6:4587 (2004) y referencias en su interior). Alternativamente, los tioéteres de diarilo (9) también pueden prepararse por la reacción de acoplamiento de Ullmann similar a la descrita para éteres de diarilo. Por ejemplo, el tratamiento de (5-7) con un tiofenol (8) en presencia de una sal de cobre (I), tal como Cu_2O, CuI, CuBr, $CuPF_6(MeCN)$, etc., una base adecuada, tal como Cs_2CO_3 o NaOtBu, con o sin añadir un ligando, tal como 1,10-fenantrolina, Chxn-Py-Al, PPh_3, etc., en un disolvente adecuado, tal como piridina, tolueno, DMF, MeCN, etc., a temperaturas elevadas proporciona tioéteres (9). Por tanto, el Esquema 1 proporciona una ruta general para preparar compuestos de fórmula I en la que E es N o NH.

Esquema 1



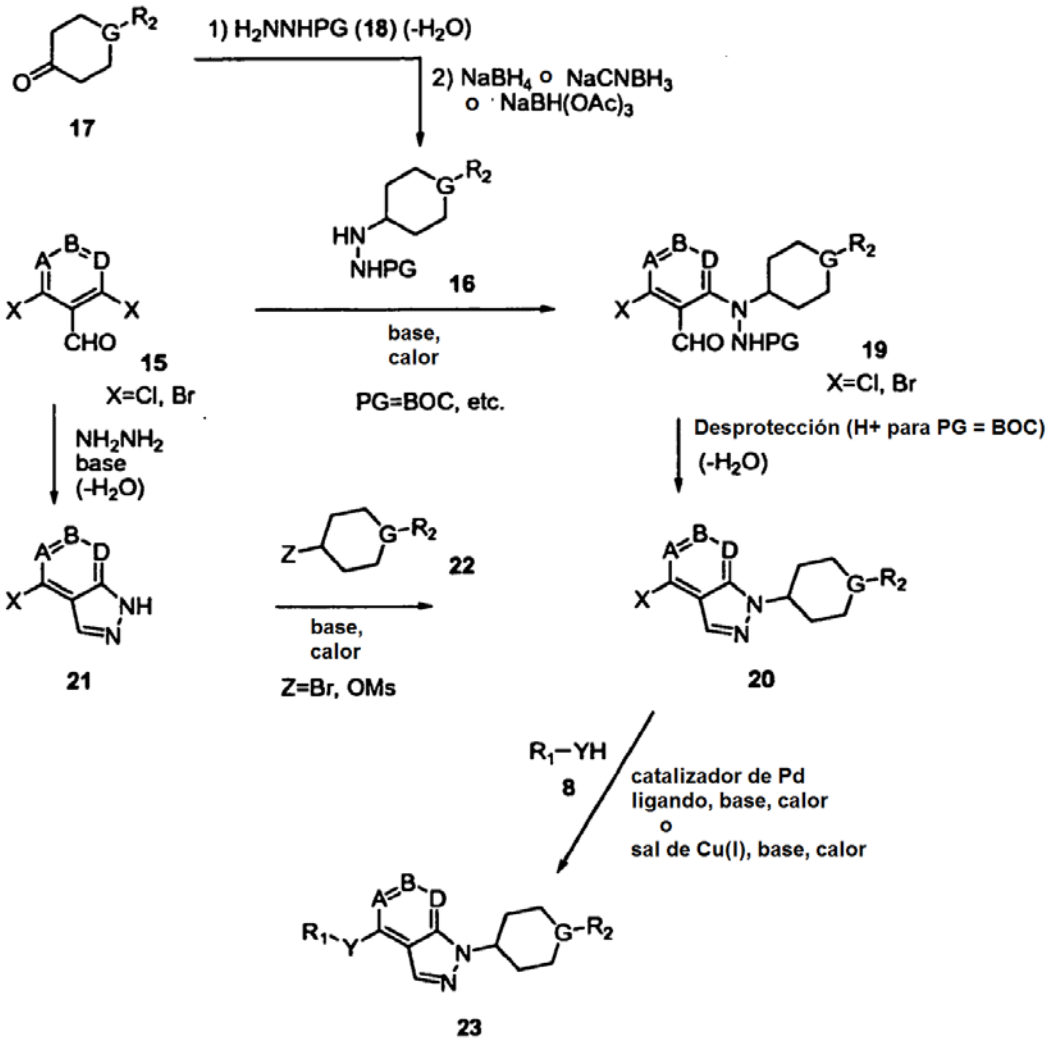
Una preparación alternativa de estos compuestos en los que Y es O o S se muestra en el Esquema 2. El acoplamiento de (3) con el reactivo (8) en la que Y es O o S puede preceder la formación del anillo bicíclico, dando (10). Esta reacción puede realizarse fácilmente por tratamiento de (3) con (8), en la que Y es O o S, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o NaH, en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o cloruro de metileno, a temperatura ambiente o temperatura elevada, con o sin irradiación de microondas, proporcionando (10). Un procedimiento preferido implica tratar (3) con reactivo (8, Y=O) en presencia de trietilamina en THF a 50-70ºC proporcionando (10). La reducción del grupo nitro puede entonces llevarse a cabo como se describe previamente, usando Zn/NH_4Cl o $SnCl_2$, o una variedad de otros procedimientos conocidos, proporcionando la diamina (11). Como se describe previamente en el Esquema 1, la formación del anillo bicíclico puede llevarse a cabo usando nitrito de sodio en medio ácido para producir triazol (12), ortoformiato de trimetilo, N,N-dimetilformamida-dimetilacetal o ácido fórmico para producir imidazol (13), o fosgeno o un equivalente de fosgeno, en presencia de una base adecuada proporcionando la urea (14). Los compuestos (12-14) representan compuestos de fórmula I en la que E es N.

Esquema 2



La preparación de compuestos de fórmula I en la que E es CH y J es N se describe en el Esquema 3. Los compuestos (15) están tanto comercialmente disponibles como se preparan fácilmente mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, la 4,6-dicloro-5-formilpirimidina (15, X es Cl, A y D son N, B es CH) está comercialmente disponible, mientras que la 2,4-dicloro-3-formilpiridina (15, X es Cl, A es N, B y D son CH) puede prepararse fácilmente a partir de 2-4-dicloropiridina (véase Radinev, R., y col., J. Org. Chem., 56:4793 (1991)). El tratamiento de (15) con una hidracina protegida (16), en presencia de una base tal como, pero no se limita a, trietilamina, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como THF, cloruro de metileno o DMF, proporciona el compuesto (19). La hidracina (16) puede prepararse a partir de la cetona (17) correspondiente y una hidracina (18) mono-protegida apropiada, tal como, pero no se limita a, carbazato de t-butilo cuando PG es BOC. Por tanto, la condensación de (17) con (18) bajo condiciones deshidratantes tales como, por ejemplo, por reflujo en tolueno, proporciona un producto intermedio de hidrazona que puede reducirse mediante una variedad de reactivos tales como, pero no se limitan a, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. La eliminación del grupo protector PG de (19) se realiza fácilmente, por ejemplo, si PG es BOC, esta reacción puede llevarse a cabo usando HCl en disolventes tales como éter, THF o dioxano, o usando ácido trifluoroacético tanto puro como en un disolvente tal como cloruro de metileno. Se reconocerá por aquellos expertos en la materia que una amplia variedad de grupos protectores son posibles para su uso en hidracina (18) y una amplia variedad de condiciones estará disponible para eliminar diversos grupos protectores de (19) (véase Greene, T. y col., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1991) y referencias en su interior). La eliminación del grupo protector de (19) liberará una amina libre, que fácilmente condensa sobre el grupo aldehído, tanto espontáneamente como bajo condiciones deshidratantes, tales como por reflujo en tolueno, con o sin un catalizador de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, y la eliminación de agua con una trampa de Dean-Stark, proporcionando los compuestos bicíclicos fusionados de pirazol (20). Alternativamente, el tratamiento de (15) con hidracina con o sin una base tal como trietilamina, carbonato de potasio o hidróxido potásico, en un disolvente tal como THF, cloruro de metileno, metanol o DMF, con o sin calentamiento, proporciona el pirazol (21). El tratamiento de (21) con bromuro o mesilato (22) en presencia de una base tal como, pero no se limita a, trietilamina, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidróxido sódico o carbonato de cesio, en un disolvente tal como THF, cloruro de metileno o DMF, con o sin irradiación de microondas, proporciona el compuesto (20). El tratamiento del compuesto (20) con el reactivo (8) bajo diversas condiciones como se describen en el Esquema 1 proporciona (23), que representa la fórmula I en la que E es CH y J es N.

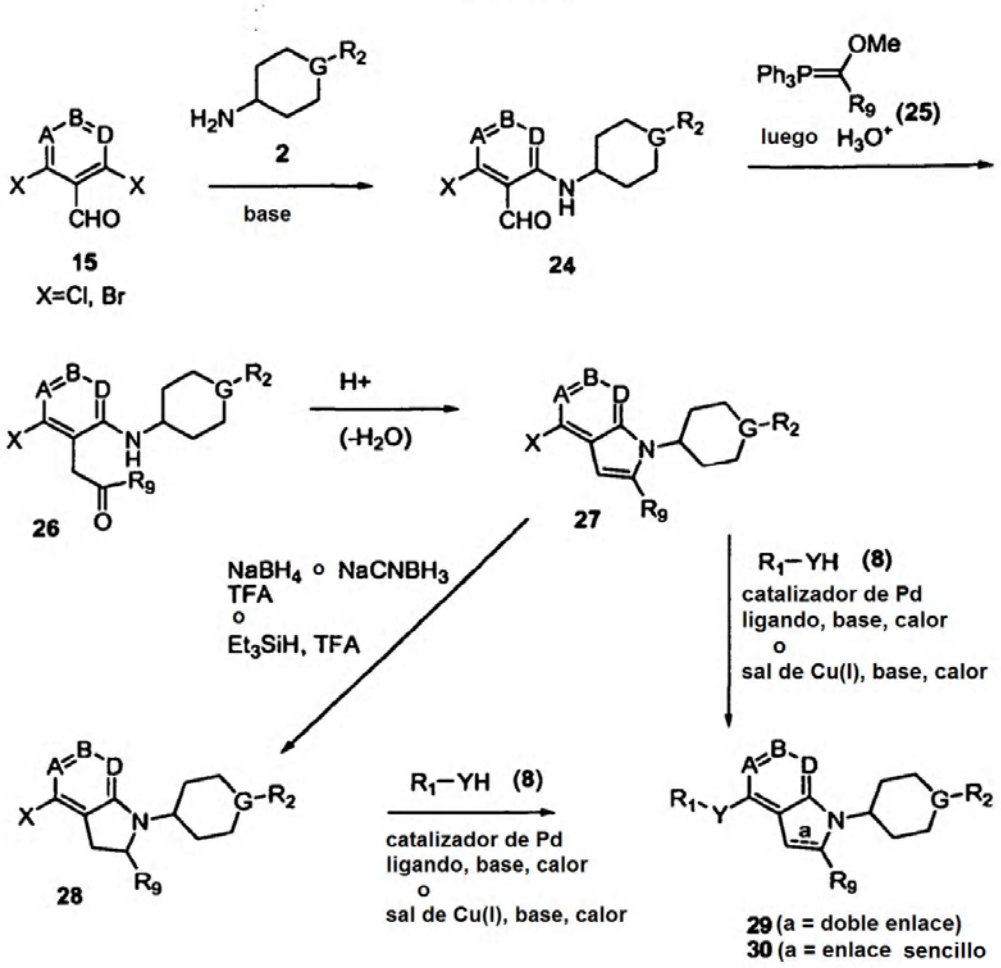
Esquema 3



La preparación de compuestos de fórmula I en la que E es CH o CH_2 y J es CR_9 o CR_9R_9, en la que R_9 es H, se describe en el Esquema 4. El tratamiento de (15) con la amina (2) en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como DMF, THF o cloruro de metileno, proporciona (24). El tratamiento de (24) con el reactivo de metoxitrifenilfosforano (25), que puede generarse fácilmente a partir de un cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio apropiado mediante tratamiento con una base fuerte tal como n-BuLi o KO-t-Bu, en un disolvente tal como THF o DME, proporciona un producto intermedio de éter vinílico que tras la hidrólisis con ácido suave, tal como con HCl acuoso diluido o ácido p-toluenosulfónico, da un aldehído o cetona (26) homologado (véase Justus, K. y col., Tetrahedron Lett., 32:5781 (1991)). Alternativamente, la transformación de (24) en (26) puede llevarse a cabo tratando el aldehído (24) secuencialmente con metilida de dimetilsulfonio, en un disolvente tal como THF o DMSO, para producir un producto intermedio de epóxido; y luego con un ácido de Lewis tal como eterato de trifluoruro de boro en un disolvente tal como THF, proporcionando el aldehído homologado (26, ambos R_9 son H) (véase Hong, C.Y. y col., J. Am. Chem. Soc., 115:11028 (1993)). Los compuestos (26) pueden someterse adicionalmente a condensación, tanto espontáneamente como bajo condiciones deshidratantes, tales como por reflujo en tolueno, con o sin un catalizador de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, y la eliminación de agua con una trampa de Dean-Stark, proporcionando el compuesto fusionado con indol (27). La reducción del indol (27) a la indolina (28) puede llevarse a cabo mediante una variedad de procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, el tratamiento de (27) con borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en condiciones ácidas, tales como en presencia de ácido trifluoroacético, proporciona el producto reducido (28) (Ketcha, D.M. y col., Tetrahedron Lett., 30:6833 (1989)). Alternativamente, el indol (27) puede reducirse a la indolina (28) con trietilsilano en ácido trifluoroacético (Magnus, P. y col., J. Am. Chem. Soc., 109:2706 (1987)). El tratamiento del indol (27) o la indolina (28) con el reactivo (8) bajo diversas condiciones como se describen en el Esquema 1 proporciona los compuestos (29) y (30), respectivamente, que representan la fórmula I en la que E es CH o CH_2 y J es CR_9 o CR_9R_9, en la que un R_9 es H. Se reconocerá por aquellos expertos en la materia que el indol (29) también puede reducirse a indolina (30) después del acoplamiento con el reactivo (8), mediante los procedimientos descritos

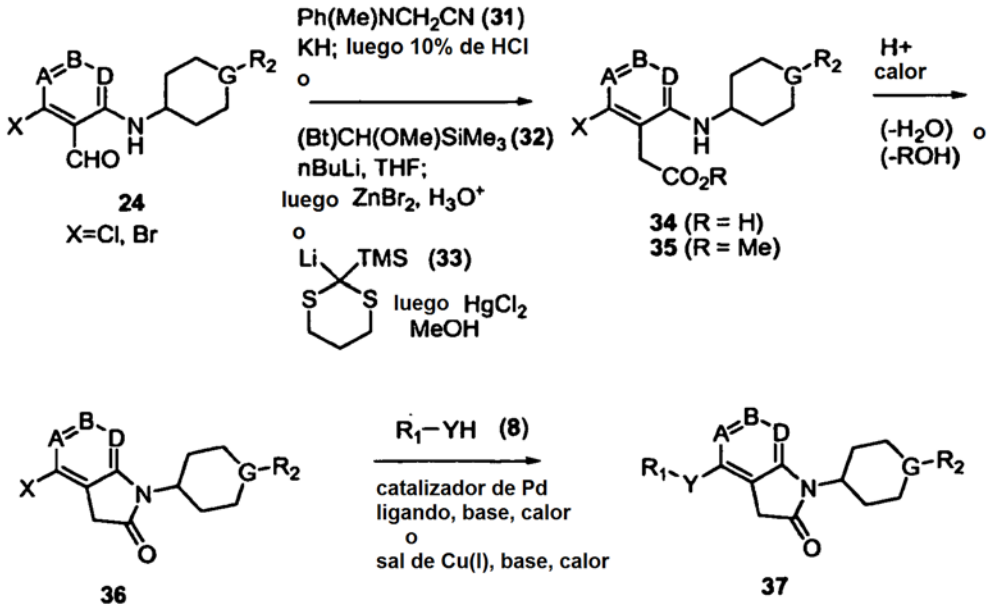
anteriormente para la conversión de (27) en (28), o por hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, paladio sobre carbono como catalizador en un disolvente tal como metanol o etanol, o por diversos otros procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Esquema 4



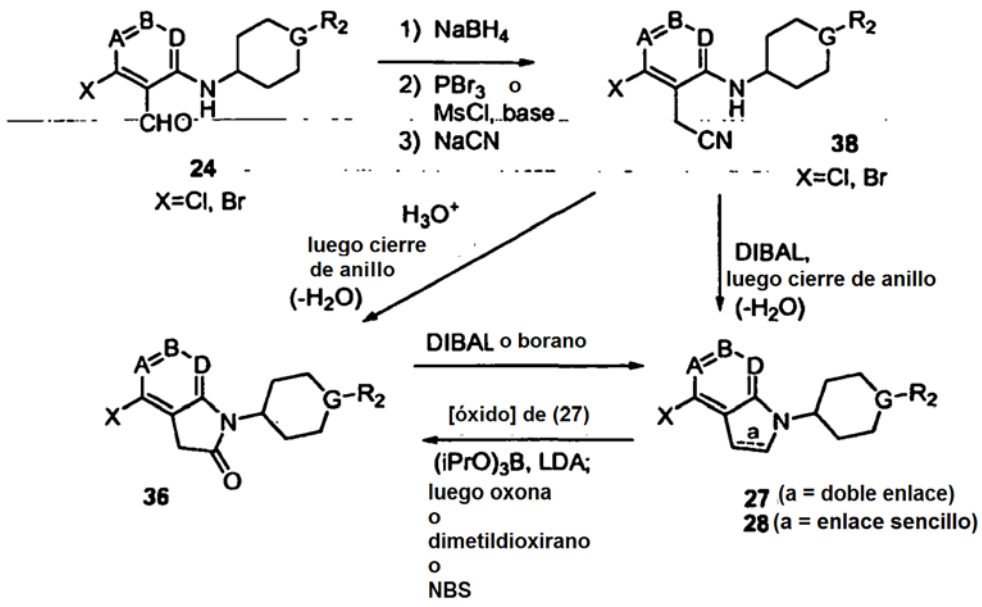
Una preparación de compuestos de fórmula I en la que E es CH_2 y J es C=O se describe en el Esquema 5. El aldehído (24) puede homologarse al ácido correspondiente (34) o derivado de éster (35) mediante una variedad de procedimientos familiares para aquellos expertos en la materia (para un estudio de procedimientos véase Katritzky, A.R. y col., Synthesis, 1425 (1996)). Por ejemplo, el tratamiento de (24) con el anión de α-(N-metilanilino)acetonitrilo (31) en un disolvente tal como THF, seguido de hidrólisis con ácido, tal como HCl diluido, proporciona el derivado de ácido (34) (Takahashi, K. y col., J. Org. Chem., 48:3566 (1983)). Asimismo, el tratamiento de (24) con el anión litio de trimetilsilil(metoxi)benzotriazol-1-ilmetano (32) en un disolvente tal como THF, seguido de tratamiento con bromuro de cinc (II) y HCl a temperatura elevada, en un disolvente tal como dioxano, proporciona el ácido (34) (Katritzky, A.R. y col., Synthesis, 1425 (1996), y referencias en su interior). Alternativamente, el tratamiento de (24) con 2-litio-2-(trimetilsilil)-1,3-ditiano en un disolvente tal como THF, seguido de metanólisis catalizada por cloruro mercúrico (II) del producto intermedio de ceteno-tioacetal proporciona el éster (35) (Boger, D.L. y col., J. Org. Chem., 49:4050 (1984), y referencias en su interior). El ácido (34) y el éster (35) pueden someterse adicionalmente a condensación, tanto espontáneamente como mediante calentamiento a temperatura elevada, con o sin un catalizador de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, o mediante calentamiento bajo condiciones deshidratantes, tales como por reflujo en tolueno con la eliminación de agua por una trampa de Dean-Stark, con o sin un catalizador de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, proporcionando el compuesto de lactama (36). El tratamiento de la lactama (36) con el reactivo (8) bajo diversas condiciones como se describen en el Esquema 1 proporciona los compuestos (37), que representan la fórmula I en la que E es CH_2 y J es C=O.

Esquema 5



Una síntesis alternativa de compuestos de fórmula I en la que E es CH o CH_2 y J es CH, CH_2 o C=O se describe en el Esquema 6. A diferencia de los procedimientos descritos en los Esquemas 4 y 5, un procedimiento más escalonado también puede emplearse para realizar la homologación de un carbono del aldehído (24). Por ejemplo, una secuencia de tres etapas, que implica la reducción de (24) por cualquiera de una variedad de agentes reductores de hidruro tales como borohidruro de sodio, conversión del alcohol resultante al bromuro o mesilato correspondiente tal como tratando con tribromuro de fósforo o cloruro de metanosulfonilo y una base, tal como trietilamina, respectivamente, seguido del desplazamiento del bromuro o mesilato con cianuro, tal como mediante tratamiento con cianuro de sodio o cianuro de potasio en un disolvente tal como DMF o DMSO, proporciona el nitrilo (38), en el que el aldehído se ha homologado por un carbono (véanse Haning, H. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 15:1835 (2005); Schubert, U., Synthesis, 364 (1978)). La reducción del nitrilo a un aldehído puede llevarse a cabo mediante tratamiento con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en un disolvente tal como cloruro de metileno o THF, proporcionando el aldehído (26) (véase el Esquema 4), que puede someterse a condensación proporcionando (27) como se describe en el Esquema 4. La reducción de (27) proporcionando (28) también puede llevarse a cabo como se describe en el Esquema 4. El nitrilo (38) puede hidrolizarse alternativamente en condiciones ácidas a temperatura elevada proporcionando el ácido carboxílico (34) (véase el Esquema 5), que puede someterse a condensación proporcionando (36) como se describe en el Esquema 5. Los derivados de lactama (36) pueden reducirse tanto a (27) como a (28) tratando con reactivos tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o borano (véanse Sirowej, H. y col., Synthesis, 84 (1972) y Helv. Chim. Acta, 73:1719 (1990) y referencias en su interior). Por tanto, el compuesto (27) puede oxidarse a la lactama (36) empleando reactivos tales como dimetildioxirano o N-bromosuccinimida (véase Zhang, X. y col., J. Am. Chem. Soc., 115:8867 (1993) y Deng, H. y col., Org. Lett., 3:3001 (2001)). Como se describe previamente, el tratamiento de los compuestos (27), (28) o (36) con el reactivo (8) bajo diversas condiciones como se describe en el Esquema 1 proporciona compuestos de fórmula I en la que E es CH o CH_2 y J es CH, CH_2 o C=O.

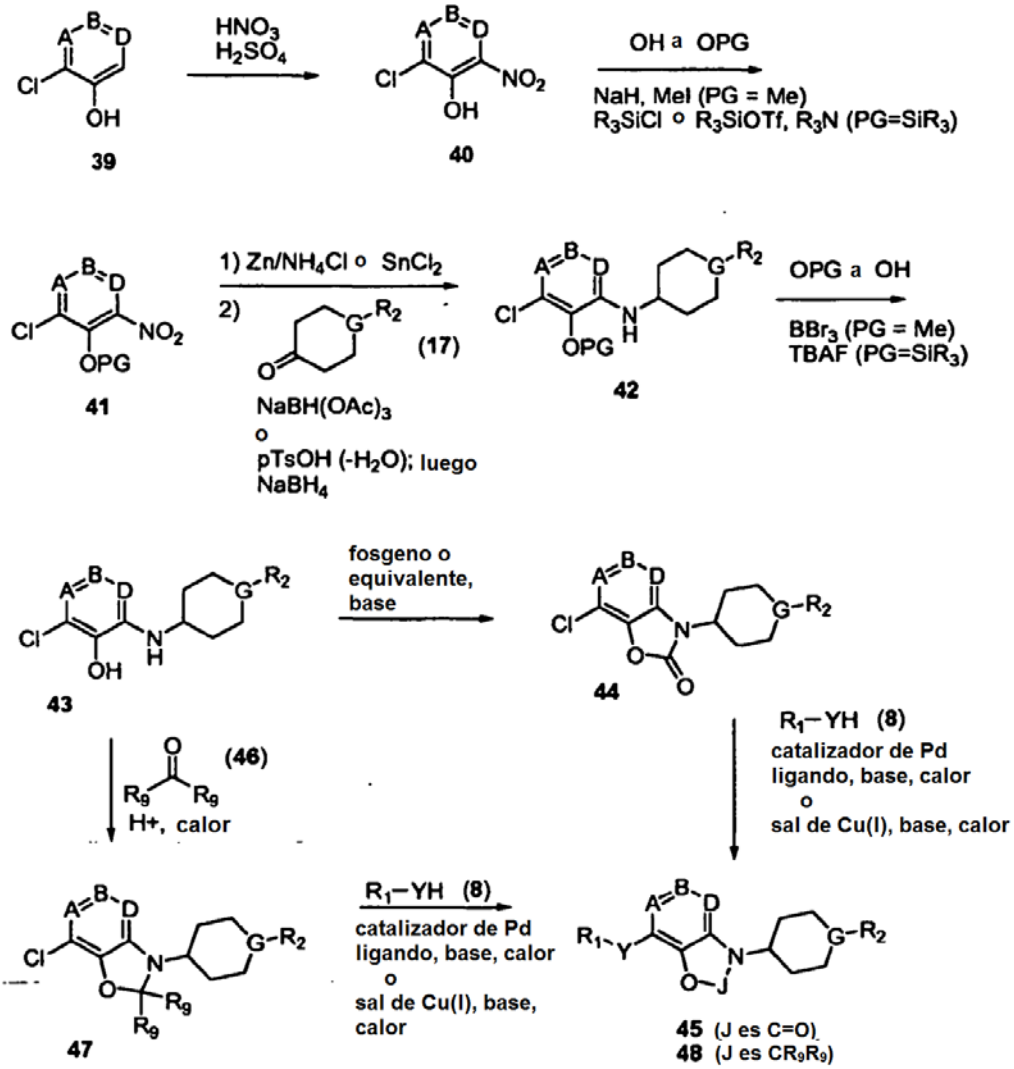
Esquema 6



Los compuestos de fórmula I en la que E es O y J es C=O o CR_9R_9 pueden prepararse como se describe en el Esquema 7. El compuesto (39) está fácilmente disponible tanto de fuentes comerciales como mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. La nitración selectiva orto al alcohol con ácido nítrico y ácido sulfúrico proporciona el compuesto de nitro (40). Por ejemplo, la 2-cloro-3-hidroxipiridina (A es N, B y D son CH) se nitra fácilmente con ácido nítrico y ácido sulfúrico a temperatura ambiente proporcionando la nitropiridina (40) deseada (véase el documento US2006/0155128A1). La protección del fenol por, por ejemplo, pero no se limita a, éter metílico (PG = metilo) o cualquiera de una variedad de grupos trialquilsililo (PG = R_3Si) da (41). El éter metílico puede prepararse tratando (40) con yoduro de metilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como THF o DMF. Alternativamente, el éter metílico puede prepararse tratando (40) con trimetilsilildiazometano en un disolvente tal como acetonitrilo proporcionando (41, PG = metilo). El grupo protector de trialquilsililo puede introducirse tratando (40) con un cloruro o triflato de trialquilsililo adecuado en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como THF o CH_2Cl_2. Se reconocerá por aquellos expertos en la materia que grupos protectores adicionales pueden emplearse para el fenol (40). Para una referencia excelente para grupos protectores de alcohol y fenol véase Greene, T. y col., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1991) y referencias en su interior. Para la conversión de (41) en (42), el grupo nitro de (41) puede reducirse mediante una variedad de agentes reductores muy conocidos para aquellos expertos en la materia, tales como por Zn/NH_4Cl o $SnCl_2$, proporcionando un compuesto de amino que luego puede someterse a aminación reductora con cetona (2) en presencia de un agente reductor de borohidruro, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. Alternativamente, el compuesto de amino puede tratarse con cetona (2) en presencia de un catalizador de ácido, tal como un ácido p-toluenosulfónico, para formar la imina tras la eliminación del agua, tal como en tolueno a reflujo con una trampa de Dean-Stark. La imina resultante puede entonces reducirse con un agente reductor de borohidruro apropiado, tal como con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol o THF. Las desprotección de (42) para liberar el fenol proporciona (43). Si PG es metilo, la desprotección puede llevarse a cabo usando tribromuro de boro, TMSI u otros procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia, proporcionando el fenol (43). Se reconocerá por aquellos expertos en la materia que si G es nitrógeno y si R_2 es un grupo protector lábil de ácido, tal como *terc*-butoxicarbonilo (BOC), la desprotección en condiciones ácidas también puede producir la pérdida del grupo protector de nitrógeno. En tal caso (G = N, R_2 = BOC), el nitrógeno puede reprotegerse usando dicarbonato de di-*terc*-butilo (BOC_2O) proporcionando (43). En el caso de (42), si PG es trialquilsililo, la desprotección puede llevarse a cabo usando fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente tal como THF (véase Greene, T. y col., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1991) y referencias en su interior). El tratamiento de (43) con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o carbonildiimidazol, en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como cloruro de metileno o THF, proporciona el carbamato cíclico fusionado (44). Como se describe previamente, el tratamiento de compuestos (44) con el reactivo (8) bajo diversas condiciones como se describe en el Esquema 1 proporciona compuestos (45), que representan compuestos de fórmula I en la que E es O y J es C=O. Alternativamente, los compuestos (43) pueden tratarse con un aldehído o cetona (46), con o sin un catalizador de ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico, y con o sin calentamiento, en un disolvente tal como etanol o tolueno, proporcionando los compuestos (47). Como se describe previamente, el tratamiento de los compuestos (47) con el reactivo (8) bajo diversas condiciones como se describe en el Esquema 1 proporciona compuestos (48), que

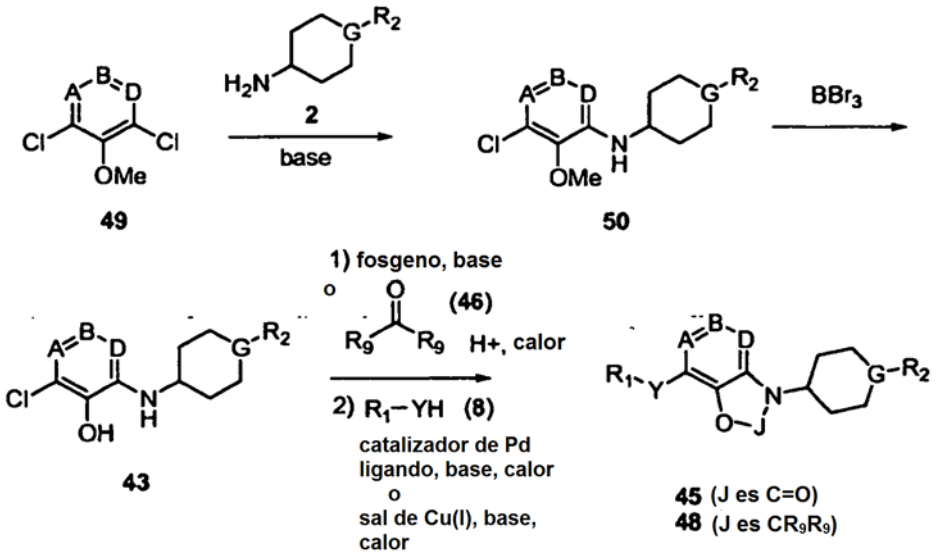
representan compuestos de fórmula I en la que E es O y J es CR_9R_9.

Esquema 7



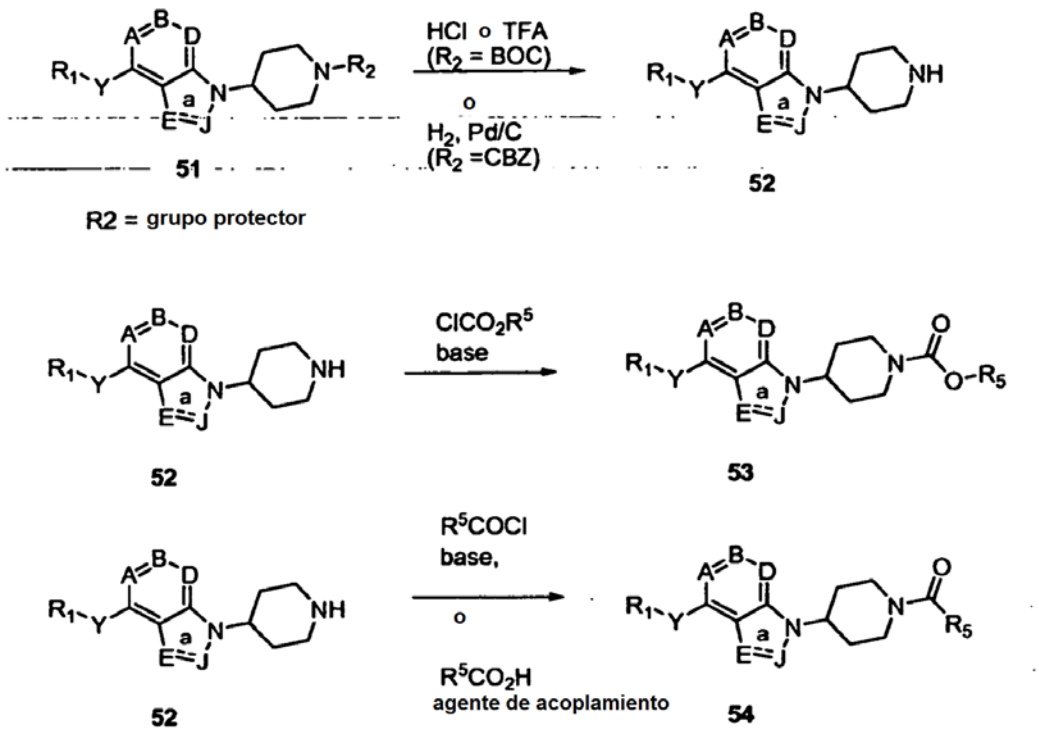
Alternativamente, los compuestos de fórmula I en la que E es O y J es C=O o CR_9R_9 pueden prepararse como se describe en el Esquema 8. Para ciertos compuestos de fórmula (I), compuestos de dicloro apropiados tales como (49), que están tanto comercialmente disponibles como se preparan fácilmente mediante procedimientos convencionales, pueden usarse como material de partida. El tratamiento de (49) con amina (2) en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de potasio, en un disolvente tal como THF o DMF, con o sin calentamiento, proporciona los compuestos (50). Por ejemplo, el tratamiento de la 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina comercialmente disponible (49, A y D son N, B es CH) con 1 equivalente de amina (2) en presencia de carbonato de potasio en DMF a temperatura ambiente proporciona (50, A y D son N, B es CH). La desmetilación puede llevarse a cabo con BBr_3 o TMSI, como se describe en el Esquema 7, proporcionando el compuesto de hidroxilo (43). Se reconocerá por aquellos expertos en la materia que si G es nitrógeno y si R_2 es un grupo protector lábil de ácido, tal como *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), la desprotección en condiciones ácidas también puede producir la pérdida del grupo protector de nitrógeno. En tal caso (G es N, R_2 es BOC), el nitrógeno puede reprotegerse usando dicarbonato de di-*terc*-butilo (BOC_2O) proporcionando (43). El tratamiento de (43) con fosgeno en presencia de una base, o con un aldehído o cetona (46), como se describe en el Esquema 7, seguido de acoplamiento con un reactivo apropiado (8), como se describe en el Esquema 1, proporciona los compuestos (45) y (48), que representan compuestos de fórmula I en la que E es O y J es C=O o CR_9R_9, respectivamente.

Esquema 8



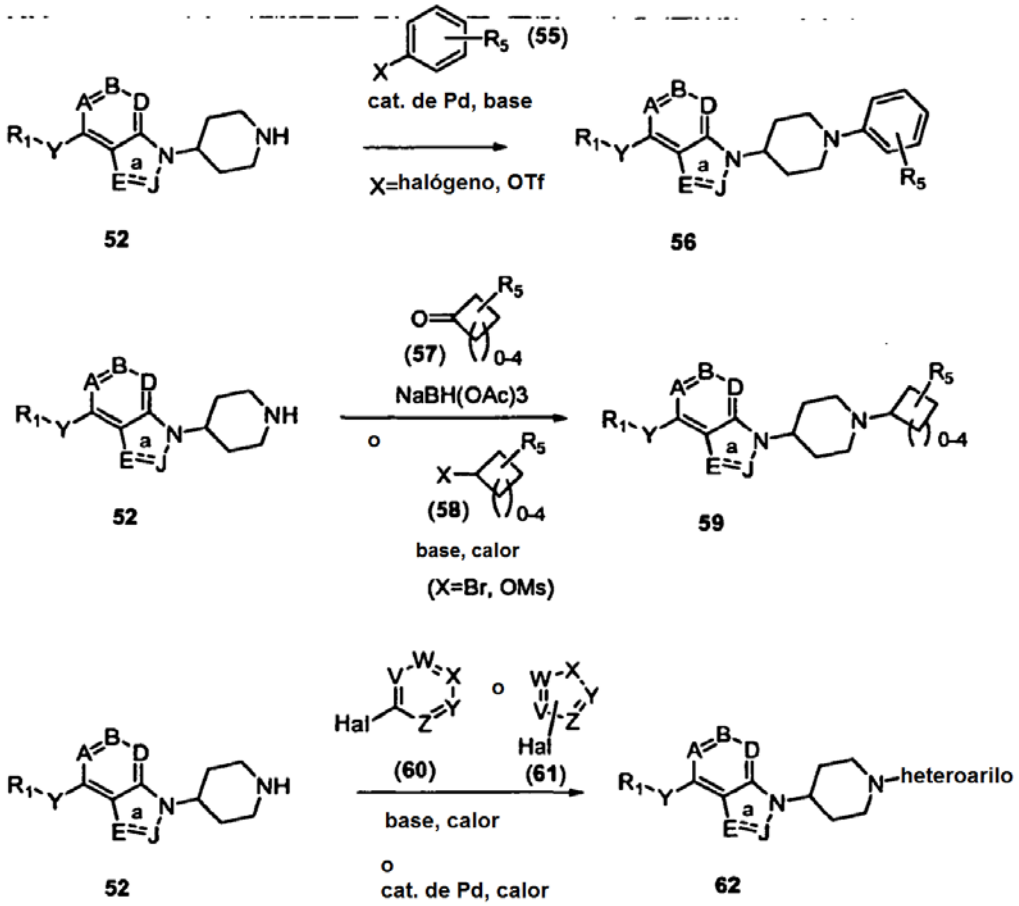
La naturaleza del grupo R_2 en la fórmula I puede variarse fácilmente mediante una variedad de procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 9 si G es nitrógeno. Si G es nitrógeno, R_2 en los esquemas previos puede representar un grupo protector de nitrógeno tal como, pero no se limita a, carbamato de BOC o CBZ. La desprotección de (51) si R_2 es BOC puede llevarse a cabo usando HCl o TFA dando (52). Si R_2 es CBZ, la desprotección puede llevarse a cabo por hidrogenación catalítica proporcionando (52). Se reconocerá por un experto en la materia que R_2 puede tomar la forma de una variedad de grupos protectores (véase Greene, T. y col., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY (1991) y referencias en su interior). El tratamiento de (52) con una variedad de cloroformiatos de alquilo o arilo, en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como THF o cloruro de metileno, proporciona carbamatos (53). Alternativamente, el tratamiento de (52) con cloruros de ácido en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como THF o cloruro de metileno, o con ácidos carboxílicos en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos adecuado tal como, pero no se limita a, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (pyBOP), en un disolvente tal como THF o cloruro de metileno, proporciona las amidas (54). Un experto en la materia de la síntesis orgánica reconocerá que se conoce una amplia variedad de procedimientos para llevar a cabo la transformación de (52) a (53) y (54).

Esquema 9



Procedimientos adicionales para variar el sustituyente R2 se describen en el esquema 10, si G es nitrógeno. El tratamiento de (52) con un haluro de arilo o triflato de arilo opcionalmente sustituido (55) en presencia de un catalizador de paladio adecuado, ligando y base proporcionará los compuestos sustituidos de arilo (56) (véase Yang, B.H. y col., J. Organomet. Chem., 576:125 (1999) y referencias en su interior). El tratamiento de la amina (52) con una cetona cíclica (57) en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, proporciona análogos sustituidos de cicloalquilo (59). Alternativamente, el tratamiento de (52) con un bromuro o mesilato cíclico (58) en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente tal como THF o DMF, con o sin calentamiento, proporciona los análogos (59). La amina (52) también puede tratarse con una variedad de análogos heterocíclicos de 5 y de 6 miembros sustituidos con halógeno (60) o (61), por ejemplo, 2-cloropirimidina, en presencia de una base tal como carbonato de potasio o *terc*-butóxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF, con o sin calentamiento, o bajo una variedad de condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio (véase Yang, B.H. y col., J. Organomet. Chem., 576:125 (1999) y referencias en su interior) para proporcionar los análogos sustituidos de heteroarilo (62).

Esquema 10



Utilidades y combinaciones

A. Utilidades

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del receptor GPR119 y, por tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad del receptor GPR119. Mediante la activación del receptor GPR119, los compuestos de la presente invención pueden emplearse preferentemente para aumentar la producción de insulina o aumentar la secreción de GLP-1, o ambos.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferentemente a seres humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos que incluyen, pero no se limitan a, tratar, prevenir o ralentizar la progresión de diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas a diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas a diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones de componente, enfermedades inflamatorias y otras enfermedades. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención pueden usarse en la prevención, inhibición o tratamiento de diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, reestenosis vascular, enfermedad arterial periférica, trastornos de los lípidos, enfermedad ósea (incluyendo osteoporosis), PCOS, lipodistrofia asociada a la proteasa del VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias tales como psoriasis, artritis reumatoide y osteoartritis, y tratamiento de efectos secundarios relacionados con diabetes, lipodistrofia y osteoporosis de tratamiento con corticosteroides.

Síndrome metabólico o “síndrome X” se describe en Ford y col., J. Am. Med. Assoc., 287:356-359 (2002) y Arbeeny y col., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1:1-24 (2001).

B. Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o varios de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con otros agonistas del receptor GPR119 o uno o varios de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes contra la obesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirreestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, supresores del apetito, tratamientos para insuficiencia cardíaca, tratamientos para enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen insulina y análogos de la insulina (por ejemplo, insulina LysPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina); péptidos similares al glucagón; sulfonilureas y análogos (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida); biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina, buformina); antagonistas alfa-2 e imidazolinas (por ejemplo, midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan); otros secretagogos de la insulina (por ejemplo, linoglirida, insulinotropina, exendina-4, sal de (E)-2-butenodioato de N,N-dimetil-N'-[2-(4-morfolinil)fenil]guanidina (BTS-675820), (-)-N-(trans-4-isopropilcilohexanocarbonil)-D-fenilalanina (A-4166)); tiazolidindionas y agonistas de PPAR-gamma (por ejemplo, ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona); agonistas de PPAR-alfa, por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozilo); agonistas duales de PPAR alfa/gamma (por ejemplo, muraglitazar, peliglitazar); inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, 3-(benzo[b]furan-5-il)-2',6'-dihidroxi-4'-metilpropiofenona-2'-O-(6-O-metoxicarbonil)-β-d-glucopiranósido (T-1095 Tanabe Seiyaku), florizina, TS-033 (Taisho), dapagliflozina (BMS), sergliflozina (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis)); inhibidores de tipo I de la deshidrogenasa 11-beta-hidroxiesteroide (por ejemplo, AMG221, INCB13739); inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y denagliptina); agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) (por ejemplo, exenatida (Byetta™), NN2211 (liraglutida, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) y exendina-4 (PC-DACTM); inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, aquellas desveladas en el documento WO99/26659); agonistas de RXR (por ejemplo, reglitizar (JTT-501), 5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (MCC-555), 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-(trifluorometoxi)fenil]metileno]-2,4-tiazolidindiona (MX-6054), DRF2593, farglitazar, (±) 5 [(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-2-metoxi-N-[[(4-trifluorometil)fenil]metil]benzamida (KRP-297), ácido 6-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)ciclopropil]-3-piridincarboxílico (LG100268)); inhibidores de la oxidación de ácidos grasos (por ejemplo, clomoxir, etomoxir; inhibidores de la α-glucosidasa; precosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, 2,6-didesoxi-2,6-imino-7-O-β-D-glucopiranosil-D-glicero-L-gulo-heptitol (MDL-25,637), camiglibosa); beta-agonistas (por ejemplo, éter metílico de ácido [4-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]fenoxi]-acético (BRL 35135), ácido 2-[4-[(2S)-2-[[(2S)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]fenoxi]-acético (BRL 37344), 4-[(3R)-3-[bis[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]butil]-benzamida (Ro 16-8714), 2-[4-[2-[[(2S)-2-hidroxi-3-fenoxipropil]amino]etoxi]fenoxi]-N-(2-metoxietil)-acetamida (ICI D7114), ácido 5-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]-3-benzodioxol-2,2-dicarboxílico, sal de disodio (CL 316.243), TAK-667, AZ40140); inhibidores de la fosfodiesterasa, tipo tanto cAMP como cGMP (por ejemplo, sildenafilo, clorhidrato de 9-((1S,2R)-2-fluoro-1-metilpropil)-2-metoxi-6-(1-piperazinil)purina (L-686398), L-386.398); agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida); inhibidores de la lipoxigenasa (por ejemplo, masoprocal); análogos de somatostatina (por ejemplo, lanreotida, seglitida, octreotida); antagonistas del glucagón (por ejemplo, BAY 276-9955); agonistas de la señalización de insulina, miméticos de insulina, inhibidores de PTP1B (por ejemplo, 2-[2-(1,1-dimetil-2-propenil)-1H-indol-3-il]-3,6-dihidroxi-5-[7-(3-metil-2-butenil)-1H-indol-3-il]-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona (L-783281), TER17411, TER17529); inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, GP3034); análogos y antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos (por ejemplo, ácido nicotínico, acipimox, N-ciclohexil-2'-O-metil-adenosina (WAG 994)); agentes estimulantes del transporte de glucosa (por ejemplo, ácido 4-cloro-α-[(4-metilfenil)sulfonil]-bencenoheptanoico (BM-130795)); inhibidores de sintasa cinasas de glucosa (por ejemplo, cloruro de litio, CT98014, CT98023); agonistas de receptores de galanina; antagonista del receptor de quimiocina CCR2/5 (por ejemplo, NCB3284, MK-0812, INCB8696, maraviroc (Pfizer) y vicriviroc); agonistas de los receptores tiroideos (por ejemplo, KB-2115 (Karo Bio)); activadores de glucocinasa (por ejemplo, RO-27-4375, RO-28-1675 (Roche), ácido 6-[[3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1S)-1-metil-2-feniletoxi]benzoil]amino]-3-piridincarboxílico (GKA-50 AstraZeneca)); agonistas GPR119 (por ejemplo, éster 1,1-dimetiletílico de ácido 4-[[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-1-piperidin-carboxílico (PSN-632408-OSI-Prosidion)); agonistas de GDIR (por ejemplo, APD668 (Arena)); moduladores de GPR40 (por ejemplo, ácido (S)-4-(dimetilamino)-3-(4-((4-metil-2-p-toliltiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-oxobutanoico, 6-cloro-2-(4-clorobenciltio)-1-(4-(metoximetoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol).

Ejemplos de agentes hipolipemiantes y agentes antiateroscleróticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de la secreción de MTP/ApoB (por ejemplo, dirlopatida, N-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil-]amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoreno-9-carboxamida, metanosulfonato, CP-741952 (Pfizer), SLx-4090 (Superficie Logix)); inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa, agonistas de PPAR-alfa y derivados de ácido fíbrico (por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozilo); inhibidores de ACAT; inhibidores de la lipoxigenasa; inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba); agonistas de receptores tiroideos (por ejemplo, como se exponen anteriormente); inhibidores del cotransportador ileal de Na+/ácidos biliares (por ejemplo, compuestos como se desvela en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999); reguladores por incremento de la actividad de receptores de LDL (por ejemplo, (3R)-3-[(13R)-13-hidroxi-10-oxotetradecil]-5,7-dimetoxi-1(3H)-isobenzofuranona (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y (3α,4α,5α)-4-(2-propenil)-colestan-3-ol (Eli Lilly); secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, WELCHOL®, COLESTID®, LOCHOLEST® y QUESTRAN®; y derivados de ácido fíbrico tales como ATROMID®, LOPID® y TRICOT®); inhibidores de las proteínas de transferencia de ésteres del colesterol (por ejemplo, torcetrapib y (2R)-3-{[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino}-1,1,1-trifluoro-2-propanol); ácido nicotínico y derivados el mismo (por ejemplo, niacina, acipimox); inhibidores de PCSK9; agonistas de LXR (por ejemplo, los desvelados en las publicaciones de solicitud patente de EE.UU. nº 2003/01814206, 2005/008011 y 2005/0245515); inhibidores de la lipoxigenasa (por ejemplo, tal como derivados de bencimidazol, como se desvelan en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se desvelan en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se desvelan en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO, como se desvelan por Sendobry y col., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective-15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology, 120:1199-1206 (1997), y Cornicelli y col., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 5:11-20 (1999)).

Agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y rosuvastatina.

Ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes beta-adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina (por ejemplo, aliskiren), inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenoprilo, fosinoprilo, enalaprilo, ceranoprilo, cilazoprilo, delaprilo, pentoprilo, quinaprilo, ramiprilo, lisinoprilo), antagonistas de receptores de AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas de receptores de ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrasentan y compuestos desvelados en las patentes de EE.UU. nº 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual de ET/AII (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilato y gemopatrilato), nitratos, agonistas alfa centrales (por ejemplo, clonidina), bloqueantes alfa 1 (por ejemplo, prazosina), vasodilatadores arteriales (por ejemplo, minoxidilo), simpatolíticos (por ejemplo, resperina), inhibidores de renina (por ejemplo, aliskiren (Novartis)).

Ejemplos de agentes contra la obesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un antagonista del receptor 1 de cannabinoides o agonista inverso (por ejemplo, rimonabant, (4S)-3-(4-clorofenil)-N-[(4-clorofenil)sulfonil]-4,5-dihidro-N'-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-carboximidamida (SLV 319), CP-945598 (Pfizer), surinabant (SR-147778, Sanofi-Aventis), N-[(1S,2S)-3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}propanamida (Merck) y aquellos tratados en Hertzog, D.L., Expert Opin. Ther. Patents, 14:1435-1452 (2004)); un agonista beta 3 adrenérgico (por ejemplo, rafabegron (AJ9677, Takeda/Dainippon), N-[4-[2-[[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-hidroxipropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida (L750355, Merck) o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos como se desvela en las patentes de EE.UU. nº 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, con rafabegron, N-[4-[2-[[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-hidroxipropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida, y prefiriéndose CP331648); un inhibidor de lipasa (por ejemplo, orlistat o cetilistat, prefiriéndose orlistat); un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina, Abbott, y tesofensina, Neurosearch), prefiriéndose sibutramina; un inhibidor de la recaptación de dopamina (por ejemplo, bupropiona, GSK); o agonista de 5-HT_{2C} (por ejemplo, clorhidrato de lorcaserina (Arena), WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-7bH-ciclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1hi]indol]: prefiriéndose clorhidrato de lorcaserina); antagonistas de receptores de 5-HT6 (SUVEN, BIOVITRUM, EPIX), topiramato antiepiléptico (Johnson & Johnson) y zonisamida, un agonista del factor neurotrófico ciliar (por ejemplo, axokina (REGENERON); factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), antagonistas de orexina, moduladores del receptor-3 de histamina (H3), antagonistas del receptor de la hormona concentrante de melanina (MCHR) (por ejemplo, GSK-856464 (GlaxoSmithKline), T-0910792 (Amgen)); inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) (por ejemplo, BAY-74-4113 (Bayer)); inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC) (por ejemplo, N-(4-(4-(4-isopropoxifenoxi)fenil)but-3-in-2-il)acetamida (A-80040, Abbott), (R)-antracen-9-il(3-(morfolin-4-carbonil)-1,4'-bipiperidin-1'-il)metanona (CP-640186, Pfizer)), inhibidores de SCD-1 como se describen por Jiang y col., Diabetes 2004, 53, (abs 653-p); agonistas de receptores de amilina (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 2005/025504); agonistas de receptores tiroideos (por ejemplo, como se expone

anteriormente); antagonistas de receptores de secretagogos de la hormona de crecimiento (GHSR) (por ejemplo, A-778193 (Abbott), leptina y miméticos de leptina (por ejemplo, OB-3 (Aegis/Albany Medical College), análogos de leptina A-100 y A-200 (Amgen), CBT-001452 (Cambridge Biotecnology), ML-22952 (Millennio)), agonista de receptores de PYY (por ejemplo, AC-162352 (Amylin), PYY-3-36 (Emishere), PYY(3-36)NH2 (Unigene)), agonistas de NPY-Y4 (7TM Pharma, documento WO 2005/089786(A2,A3)-1), antagonistas de NPY-5 (por ejemplo, NPY5RA-972 (AstraZeneca), GW-594884A (GlaxoSmithKline), J-104870 (Banyu)); inhibidores de la secreción de MTP/apoB (como se expone anteriormente) y/o un agente anorexígeno.

El agente anorexígeno que puede emplearse opcionalmente en combinación con los compuestos de la presente invención incluye dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, prefiriéndose dexanfetamina.

Otros compuestos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas de receptores de CCK (por ejemplo, SR-27895B); agonistas de receptores de galanina; antagonistas de MCR-4 (por ejemplo, N-acetil-L-norleucil-L-glutaminil-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-D-triptofil-glicinamida (HP-228); miméticos de urocortina, antagonistas de CRF y proteínas de unión a CRF (por ejemplo, mifepristona (RU-486), urocortina).

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con inhibidores de la proteasa del VIH que incluyen, pero no se limitan a, REYATAZ® y KALETRA®.

Ejemplos de agentes potenciadores de la memoria, agentes antidemenciales o agentes promotores de la cognición adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ARICEPT®, RAZADYNE®, donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenilo y fisostigmina.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, AINE, prednisona, acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametazona, flucatisona, betametasona, hidrocortisona, beclometasona, REMICADE®, ORENCIA® y ENBREL®.

Las patentes y solicitudes de patente anteriormente mencionadas se incorporan en este documento por referencia.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el vademécum, como en las patentes declaradas anteriormente, o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos en este documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, que incluye administración a las membranas nasales tales como por espray de inhalación; tópicamente, tal como en forma de una crema o pomada; o rectalmente tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

En la realización del procedimiento para llevar a cabo la invención para tratar diabetes y enfermedades relacionadas se empleará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de fórmula I, con o sin otro(s) agente(s) antidiabético(s) y/o agente(s) antihiperlipidémico(s) y/u otros agentes terapéuticos tipo en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica puede formularse empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado, tal como vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, aglutinantes y similares. Los compuestos pueden administrarse a un paciente mamífero, que incluye seres humanos, monos, perros, etc., por una vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos o polvos. La dosis para adultos es preferentemente entre 1 y 2.000 mg por día, que puede administrarse en una dosis única o en forma de dosis individuales de 1-4 veces por día.

Una cápsula típica para administración por vía oral contiene compuestos de estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de 60 de malla y se envasa en una cápsula de gelatina nº 1.

Una preparación inyectable típica se produce poniendo asépticamente 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizando asépticamente y cerrando. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

Ensayo(s) para la actividad de receptores GPR119 acoplados a la proteína G

La modulación *in vitro* de GPR119 se determinó del siguiente modo.

Ensayo de cAMP de HIT-T15

Se compró una línea de células de insulinoma de hámster HIT-T15 de la ATCC y se cultivó en el medio recomendado por la ATCC (es decir, medio de crecimiento: medio F12K (Invitrogen 21127-022; 10% de suero de D-caballo; y 2,5% de SBF).

Para realizar el ensayo de cAMP, las células se siembran en placas de 96 pocillos (por ejemplo, BD Falcon: REF 353948, lateral negro, fondo claro, superficie de TC) a una densidad de aproximadamente 4,5 x 10^4 células por pocillo en medio de crecimiento y se incuban durante la noche. Tras la incubación, el medio de crecimiento se elimina de los pocillos, seguido de un único aclarado con el tampón de ensayo del kit de cAMP Hit Hunter (100 µl/pocillo). Tras el aclarado, 20 µl de tampón de ensayo se añaden a cada pocillo, seguido de la adición de 10 µl de una concentración 3x de disolución de trabajo del compuesto. Entonces, la disolución se mezcla bien. El intervalo de concentración final del compuesto es de aproximadamente 10^{-5} M a aproximadamente 11^{-11} M. La reacción se incuba a 37ºC, en a 5% de CO_2 durante 1 hora. Tras la incubación, la concentración de cAMP se determina usando el kit de cAMP Hit Hunter según el protocolo del fabricante.

Ensayo de cAMP inducible por Tet humana

Se cultivan líneas celulares usando el sistema de expresión de genes inducibles por tetraciclina Flp-In-T-REx 293 en medio de cultivo que comprende los siguiente componentes: DMEM nº 11965, 10% de SBF, L-glutamina 2 mM, 200 ug/ml de higromicina B y 15 ug/ml de blasticidina.

Para ensayos de cAMP, las células se siembran en placas de 96 pocillos (por ejemplo, BD Falcon: REF 353948, lateral negro, fondo claro, superficie de TC) a una densidad de aproximadamente 4,5 x 10^4 células por pocillo en medio de crecimiento que contiene 1,0 ug/ml de tetraciclina (1,0 mg/ml de disolución madre). Entonces, las células se incuban durante 48 horas a 37ºC.

Tras la incubación, el medio de crecimiento se elimina de los pocillos y los pocillos se aclaran (una vez) con el tampón de ensayo incluido en el kit de cAMP Hit Hunter (100 µl/pocillo). Tras el lavado, 20 µl de tampón de ensayo se añaden a cada pocillo, seguido de la adición de 10 µl de una concentración 3x de disolución de trabajo del compuesto. Entonces, la disolución se mezcla. El intervalo de concentración final del compuesto es de aproximadamente 10^{-5} M a aproximadamente 11^{-11} M. Entonces, los reactivos se incuban a 37ºC a 5% de CO_2 durante 1 hora.

El protocolo del fabricante puede seguirse para la determinación de cAMP. El protocolo del kit de cAMP Hit Hunter se explica resumidamente para los ensayos de cAMP de HIT-T15 anteriormente descritos.

Ensayo de luciferasa

Células HEK 293 pueden sembrarse en placas de lateral negro / fondo claro BD de 96 pocillos tratadas con poli-D-lisina a una densidad de aproximadamente 3x10^4 células/pocillo en medio de crecimiento. El medio de crecimiento puede comprender lo siguiente: D-MEM (Cat nº 12430) con alto contenido glucosa y 10% de suero bovino fetal.

Las células pueden transfectarse con vectores que comprenden secuencias de GPR119 nativas o no nativas usando vectores comercialmente disponibles (por ejemplo, Stratagene) y reactivos de transfección. Pueden seguirse los protocolos estándar del fabricante para transfectar las células. Tras la transfección, el medio de transfección puede eliminarse y el medio de ensayo añadirse a los pocillos de las placas de ensayo.

Una vez se preparan las placas de ensayo pueden prepararse las placas de dilución de compuesto. Para hacer esto, preparar primero una placa de dilución de compuesto usando 10 mM del compuesto de interés diluido a aproximadamente 1 mM en DMSO. Entonces preparar diluciones semilogarítmicas de 12 puntos de los compuestos (en DMSO) usando un manipulador de líquidos automatizado. A continuación, preparar una segunda placa de dilución eluyendo los pocillos en la primera placa diez veces (10X) usando medio de ensayo. Una vez están completas las placas, la mayor dosis es aproximadamente 10 µM y la menor dosis es aproximadamente 0,03 nM.

Una vez están completas las placas de dilución, puede añadirse aproximadamente 10 µl de 10X dilución del compuesto a la placa de ensayo que contiene las células transitoriamente transfectadas con el medio de ensayo. Dar golpecitos a la placa para mezclar los reactivos e incubar la placa durante la noche a 37ºC, 95% de O_2 y 5% de CO_2 en una estufa de incubación.

Tras la incubación puede usarse un sistema de ensayo de luciferasa (por ejemplo, sistema de ensayo de luciferasa Stead-Glo de Promega) según las instrucciones del fabricante. Tras completarse la reacción, medir inmediatamente la lectura del ensayo usando un luminómetro TopCount.

En general, los compuestos preferidos de la presente invención, tal como los compuestos particulares desvelados en los siguientes ejemplos, se han identificado para modular la actividad funcional del receptor GPR119 acoplado a la proteína G a concentraciones equivalentes a, o más potentes de, 10 µM, preferentemente 5 µM, más preferentemente 1 µM, y todavía más preferentemente 0,1 µM, demostrando así que compuestos de la presente

invención son moduladores especialmente eficaces del receptor GPR119 acoplado a la proteína G. Las potencias pueden calcularse y expresarse como valores de CE_{50}; y se refieren a actividad medida empleando el sistema de ensayo descrito anteriormente.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se emplean en los ejemplos y en cualquier parte en este documento:

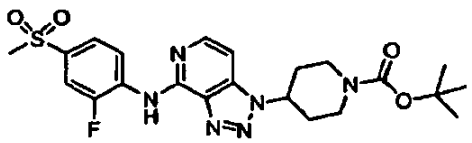
EtOAc = acetato de etilo
DMF = dimetilformamida
THF = tetrahidrofurano
K_2CO_3 = carbonato potasio
Na_2CO_3 = carbonato sódico
$MgSO_4$ = sulfato de magnesio
SiO_2 = dióxido de silicio
CH_2Cl_2 = cloruro de metileno
MeOH = metanol
HCl = ácido clorhídrico
Cs_2CO_3 = carbonato de cesio
KOH = hidróxido potásico
DME = 1,2-dimetoxietano
$Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
t-BuONa = *terc*-butóxido de sodio
$Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
BINAP = *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
$NaHCO_3$ = bicarbonato sódico
$SnCl_2 \cdot 2H_2O$ = cloruro estannoso
$NaNO_2$ = nitrito de sodio
min = minuto(s)
h = hora(s)
ml = mililitro
g = gramo(s)
mg = miligramo(s)
mmol = milimol(es)
µM = micromolar
nM = nanomolar
LRMS = espectrometría de masas de baja resolución
RMN = resonancia magnética nuclear
sat. = saturada
ac. = acuosa

Ejemplos

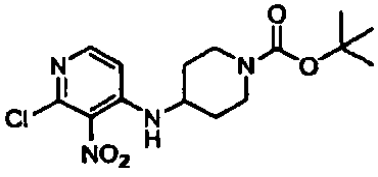
Los siguientes ejemplos de trabajo sirven para ilustrar mejor algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, han sido preparados, aislados y caracterizados usando los procedimientos desvelados en este documento. Las abreviaturas y términos usados en este documento se han definido anteriormente. Los símbolos químicos tienen sus significados usuales y tradicionales.

Ejemplo 1

4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

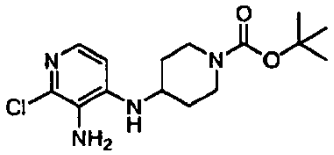


Ejemplo 1A. 4-(2-Cloro-3-nitropiridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



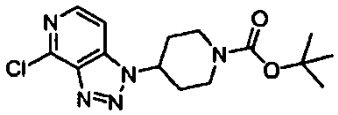
A una disolución de 2,4-dicloro-3-nitropiridina (0,60 g, 3,1 mmoles) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadió carbonato de potasio (0,64 g, 4,65 mmoles) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,62 g, 3,1 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró a un aceite amarillo. El aceite amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 1:1 de EtOAc/hexano) proporcionando 0,65 g (59%) del Ejemplo 1A como un sólido amarillo. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H, J=6,1 Hz), 6,64 (d, 1H, J=6,0 Hz), 6,48 (d, 1H, J=6,5 Hz), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LREM (ESI): 357,1/359,1 (M+H)+.

Ejemplo 1B. 4-(3-Amino-2-cloropiridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla del Ejemplo 1A (97 mg, 0,27 mmoles) en 4 ml de metanol se añadió cloruro de amonio (73 mg, 1,4 mmoles) y polvo de cinc (353 mg de <10 µ, 5,4 mmoles). Hubo una ligera exotermia, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc a aproximadamente 5:1 de EtOAc/metanol. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice/adyuvante de filtración CELITE® 545 y luego se concentró proporcionando 85 mg (96%) del Ejemplo 1B como un sólido pálido, que fue sin más purificación. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,71 (d, 1H, J=4,9 Hz), 6,43 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,24 (s ancho, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,49 (s ancho, 2H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,44-1,35 (m, 2H). LREM (ESI): 327,1/329,0 (M+H)+.

Ejemplo 1C. 4-(4-Cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



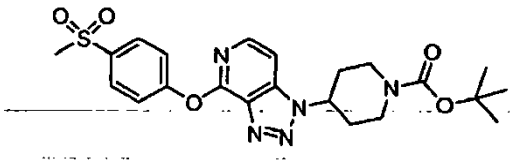
A una disolución del Ejemplo 1B (43 mg, 0,13 mmoles) en 1 ml de ácido acético glacial se añadió nitrito de sodio (14 mg, 0,20 mmoles) en 0,2 ml de agua. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y luego se concentró proporcionando 43 mg (98%) del Ejemplo 1C como un sólido. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,25 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LREM (ESI): 338,1 (M+H)+.

Ejemplo 1.

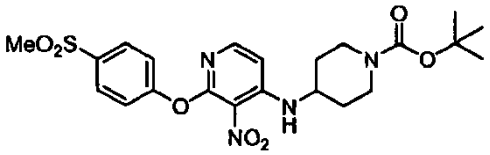
A una disolución del Ejemplo 1C (40 mg, 0,12 mmoles) en 2 ml de tolueno desgasificado se añadió 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina (23 mg, 0,12 mmoles), (±)-BINAP (4 mg, 0,006 mmoles), t-BuONa (12 mg, 0,12 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$, (complejo con CH_2Cl_2, 3 mg, 0,004 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó en un vial cerrado a 110ºC durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 1:1 de hexano/acetato de etilo) dando un sólido. El sólido se trituró con 1:1 de acetato de etilo/éter y luego con éter y luego se secó a vacío proporcionando 15 mg (26%) del Ejemplo 1 como un sólido blanco. RMN ^1H (DMSO-D_6): δ 9,80 (s ancho, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H, J=6,1 Hz), 7,82 (dd, 1H, J=8,8, 2,2 Hz), 7,75 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J=6,0 Hz), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LREM (ESI): 491,0 (M+H)+.

Ejemplo 2

4-(4-(4-Metilsulfonil)fenoxi)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

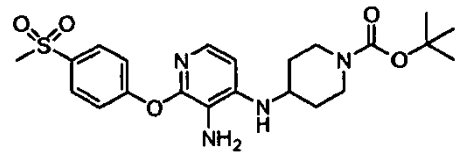


Ejemplo 2A. 4-(2-(4-(Metilsulfonil)fenoxi)-3-nitropiridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



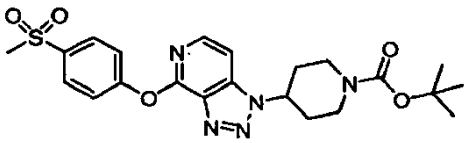
A una disolución del Ejemplo 1A (265 mg, 0,74 mmoles) en 5 ml de DMF se añadió carbonato de potasio (0,15 g, 1,11 mmoles) y 4-(metilsulfonil)fenol (0,13 g, 0,74 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 18 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró dando un sólido amarillo. El sólido proporcionado se agitó en 2:1 de hexano/acetato de etilo caliente, se enfrió y luego se filtró dando un sólido. El sólido se secó a vacío proporcionando 0,27 g (75%) del Ejemplo 2A como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 7,95 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,80 (d, 1H, J=6,6 Hz), 7,38 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J=8,2 Hz), 6,90 (d, 1H, J=6,6 Hz), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). LREM (ESI): 493,0 (M+H)+.

Ejemplo 2B. 4-(3-Amino-2-(4-(metilsulfonil)fenoxi)piridin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla del Ejemplo 2A (237 mg, 0,48 mmoles) en 12 ml de metanol se añadió cloruro de amonio (128 mg, 2,4 mmoles) y polvo de cinc (630 mg de <10 µ, 9,6 mmoles). Hubo una ligera exotermia, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc a aproximadamente 5:1 de EtOAc/metanol, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice/adyuvante de filtración CELITE® 545 y luego se concentró dando un sólido. Este material se trituró con 3:1 de hexano/EtOAc caliente, se filtró se lavó con éter y se secó a vacío proporcionando 160 mg (73%) del Ejemplo 2B como un sólido pálido. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 7,86 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,14 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,47 (d, 1H, J=5,5 Hz), 5,43 (d, 1H, J=7,2 Hz), 4,56 (s ancho, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,96-2,84 (m ancho, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H). LREM (ESI): 463,1 (M+H)+.

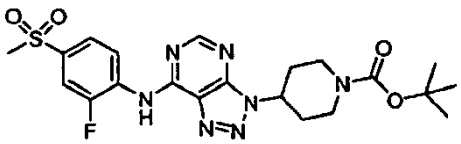
Ejemplo 2



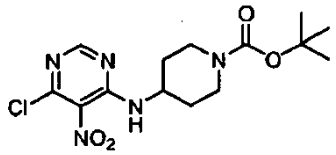
A una disolución del Ejemplo 2B (25 mg, 0,05 mmoles) en 0,5 ml de ácido acético glacial se añadió nitrito de sodio (6 mg, 0,08 mmoles) en 0,1 ml de agua. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y luego se concentró dando un sólido. El sólido se trituró dos veces con éter y se concentró a vacío proporcionando 16 mg (64%) del Ejemplo 2 como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-D_6): δ 8,02 (d, 2H, J=8,8 Hz), 8,01 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,58 (d, 2H, J=8,8 Hz), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,10-3,40 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LREM (ESI): 474,1 (M+H)+.

Ejemplo 3

4-(7-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

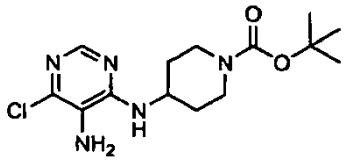


Ejemplo 3A. 4-(6-Cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



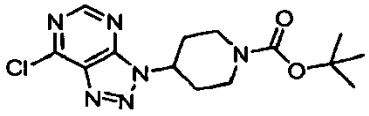
A una mezcla de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (3,88 g, 20 mmoles) y 4-amino-1-BOC-piperidina (4,0 g, 20 mmoles) en DMF (250 ml) se añadió K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 0-50% de EtOAc/hexano) proporcionando 4,01 g (58%) del Ejemplo 3A como un sólido amarillo verdoso. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,48 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 2,05 (dd,2H, *J*= 2,7, 7,7 Hz), 2,95 (s ancho, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 7,40 (d,1H, *J*= 7,1 Hz), 8,38 (d, 1H, *J*= 7,1 Hz). LREM (ESI): 358,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 3B. 4-(5-Amino-6-cloropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución del Ejemplo 3A (1,85 g, 5,2 mmoles) en THF (100 ml) se añadió $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2,44 g, 10,8 mmoles) en porciones. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y luego se concentró dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 0-10% de MeOH/DCM) proporcionando 1,02 g (60%) del Ejemplo 3B como un sólido amarillo. LREM (ESI): 328,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 3C. 4-(7-Cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



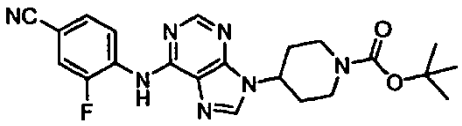
A una disolución del Ejemplo 3B (328 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de ácido acético se añadió gota a gota $NaNO_2$ (104 mg, 1,5 mmoles, en 0,5 ml de agua). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró y se concentró dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 0-100% de EtOAc/hex) proporcionando 119 mg (60%) del Ejemplo 3C como un sólido pálido. LREM (ESI): 339,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 3. 4-(7-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

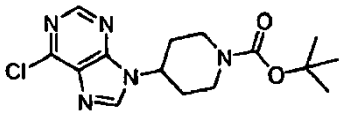
El Ejemplo 3 se preparó a partir del Ejemplo 3C usando un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 1. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-75% de eluyente de hexano/EtOAc) proporcionando Ejemplo 3 como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,51 (s, 9H), 2,10 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 4,34 (s ancho, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,80 (m,2H), 8,37 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,15 (d, 1H). LREM (ESI): 436,0 $[M + H - C_4H_8]^+$.

Ejemplo 4

4-(6-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Ejemplo 4A. 4-(6-Cloro-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



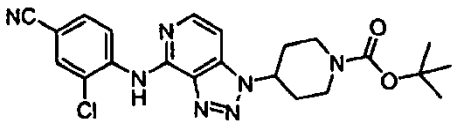
Una mezcla del Ejemplo 3B (480 mg, 1,46 mmoles) y 10 mg de ácido *p*-toluenosulfónico en 5 ml de ortoformiato de trietilo se dejó en agitación a 110ºC durante aproximadamente 16 h. Al finalizar este periodo, la reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 0-100% de EtOAc/hex) proporcionando 381 mg (77%) del Ejemplo 4A como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,50 (s, 9H), 2,05-2,22 (m, 4H), 2,96 (s ancho, 2H), 4,38 (s ancho, 2H), 4,71 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, *J*= 6,0 Hz). LREM (ESI): 338,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 4. 4-(6-(4-Ciano-2-fluorofenilamino)-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El Ejemplo 4 se preparó a partir del Ejemplo 4A usando un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 1. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-75% de eluyente de hexano/EtOAc) proporcionando el Ejemplo 4 como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,51 (s, 9H), 2,05 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,96 (s ancho, 2H), 4,37 (s ancho, 2H), 4,67 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H, *J* = 2,2, 11,0 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 8,04 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 8,62 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, J= 8,0, 8,5 Hz). LREM (ESI): 438,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 5

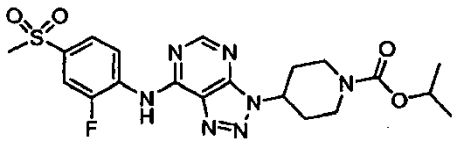
4-(4-(2-Cloro-4-cianofenilamino)-1*H*[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



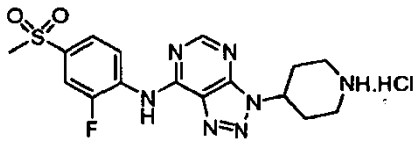
A una disolución del Ejemplo 1C (143 mg, 0,42 mmoles) en 8 ml de tolueno desgasificado se añadió 4-amino-3-clorobenzonitrilo (64 mg, 0,42 mmoles), (±)-BINAP (13 mg, 0,02 mmoles), terc-butóxido de sodio (40 mg, 0,42 mmoles) y Pd(dppf)Cl_2 (complejo con CH_2Cl_2, 9 mg, 0,013 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 110ºC durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando 100 mg (52%) del Ejemplo 5 como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 9,20 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,64 (s ancho, 1H), 8,14 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J=1,7 Hz), 7,60 (dd, 1H, J=8,8, 1,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J=6,0 Hz), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,3 8-4,29 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LREM (ESI): 454,1 (M+H)+.

Ejemplo 6

4-(7-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *iso*-propilo

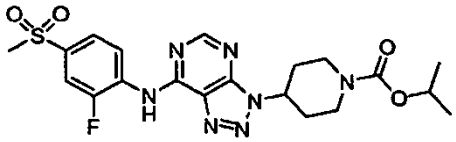


Ejemplo 6A. N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-3-piperidin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina, sal de HCl



Al Ejemplo 3 (97 mg, 0,197 mmoles) en 1 ml de DCM se añadió 2 ml de HCl 4 M en 1,4-dioxano. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se evaporó a vacío dando 101 mg del Ejemplo 6A bruto como un sólido amarillo claro. LREM (ESI): 392,2 $[M + H]^+$.

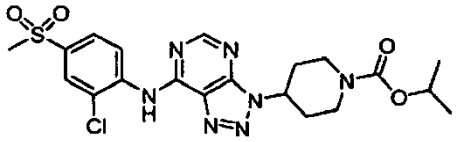
Ejemplo 6. 4-(7-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *iso*-propilo



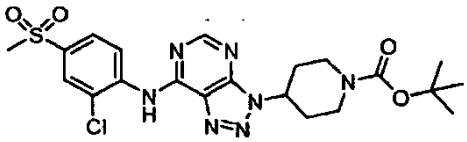
Al Ejemplo 6A (70 mg, 0,179 mmoles) y TEA (0,075 ml, 0,537 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió cloroformiato de isopropilo (1 M en tolueno) (0,18 ml, 0,18 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluido por 0-100% de EtOAc/hexano) dando 7 mg (8%) del Ejemplo 6 como un sólido pálido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,22 - 1,32 (m, 6 H) 2,18 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H) 2,34 - 2,48 (m, 2 H) 2,98 - 3,12 (m, 5 H) 4,38 (s, 2 H) 4,90 - 5,08 (m, 2 H) 7,75 - 7,81 (m, 1H) 7,83 (d, *J*=8,25 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,71 (s, 1H) 9,07 - 9,16 (m, 1H). LREM (ESI): 478,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 7

4-(7-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *iso*-propilo

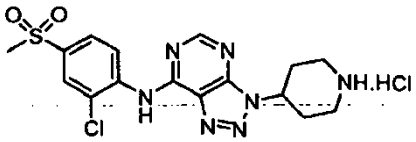


Ejemplo 7A. 4-(7-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



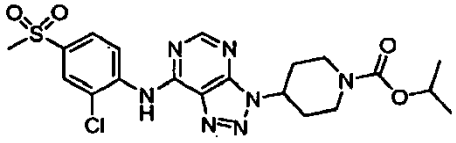
El Ejemplo 7A se preparó a partir del Ejemplo 3C usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1, con la excepción de que la 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina se sustituyó con 2-cloro-4-(metilsulfonil)anilina. LREM (ESI): 508,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 7B. N-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-3-(piperidin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina, sal de HCl



El Ejemplo 7B se preparó a partir del Ejemplo 7A usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 6A. LREM (ESI): 408,1 $[M + H]^+$.

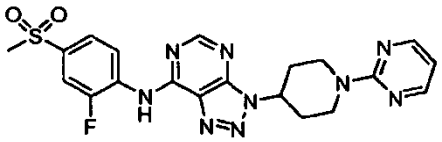
Ejemplo 7. 4-(7-(2-Cloro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *iso*-propilo



El Ejemplo 7 se preparó a partir del Ejemplo 7B usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 6. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,21 - 1,32 (m, 6 H) 2,18 (d, *J*=11,55 Hz, 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 2 H) 2,99 - 3,12 (m, 5 H) 4,38 (s, 2 H) 4,91 - 5,09 (m, 2 H) 7,93 (dd, *J*=8,80, 2,20 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,65 - 8,73 (m, 2 H) 9,18 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H). LREM (ESI): 494,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 8

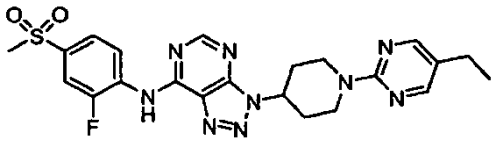
N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-3-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina



Una mezcla del Ejemplo 6A (30 mg, 0,070 mmoles), 2-bromopirimidina (11,15 mg, 0,070 mmoles) y t-BuONa (13,48 mg, 0,140 mmoles) en DMF (1 ml) se agitó a 100ºC durante la noche. La reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100% de eluyente de hexano/EtOAc) proporcionando 12 mg (36,5%) del Ejemplo 8 como un sólido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,72 - 2,83 (m, 2 H) 3,00 - 3,13 (m, 5 H) 4,78 (s, 2 H) 4,95 (d, *J*=13,75 Hz, 2-H) 5,14 - 5,24 (m, 1 H) 6,58 (t, *J*=4,95 Hz, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,99 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=4,95 Hz, 2 H) 8,99 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H). LREM (ESI): 470,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 9

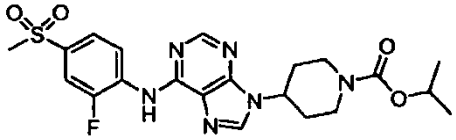
3-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina



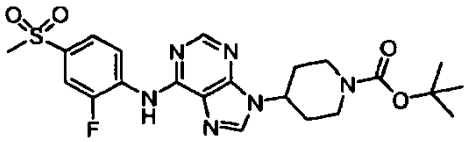
El Ejemplo 9 se preparó a partir del Ejemplo 6A usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 8, con la excepción de que la 2-bromopirimidina se sustituyó con 2-cloro-5-etilpirimidina. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,29 (t, *J*=7,70 Hz, 3 H) 2,42 (dd, *J*=13,75,3,30 Hz, 2 H) 2,56 (q, *J*=10,45 Hz, 2 H) 2,64 (q, *J*=7,70 Hz, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,57 (t, *J*=11,55 Hz, 2 H) 4,83 (d, *J*=14,30 Hz, 2 H) 5,19 - 5,29 (m, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 2 H) 8,47 (s, 2 H) 8,69 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H). LREM (ESI): 498,3 $[M + H]^+$.

Ejemplo 10

4-(6-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *iso*-propilo

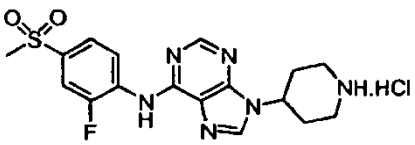


Ejemplo 10A. 4-(6-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



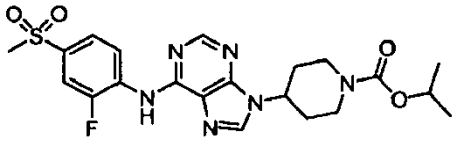
El Ejemplo 10A se preparó a partir del Ejemplo 4A usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1. LREM (ESI): 491,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 10B. N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-9-(piperidin4-il)-9H-purin-6-amina, sal de HCl



El Ejemplo 10B se preparó a partir del Ejemplo 10A usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 6A. LREM (ESI): 391,1 $[M + H]^+$,

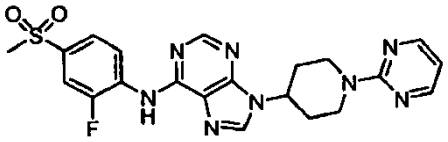
Ejemplo 10. 4-(6-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de *iso*-propilo



El Ejemplo 10 se preparó a partir del Ejemplo 10B usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 6. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,21 - 1,30 (m, 6 H) 1,99 - 2,10 (m, 2 H) 2,15 - 2,25 (m, 2 H) 2,97 (s, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 4,62 - 4,72 (m, 1 H) 4,90 - 5,00 (m, 1 H) 7,72 (dd, *J*=9,90, 2,20 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,07 (d, *J*=3,30 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,09 - 9,18 (m, 1 H). LREM (ESI): 477,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 11

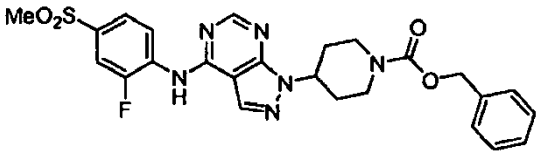
N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-9-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-9H-purin-6-amina



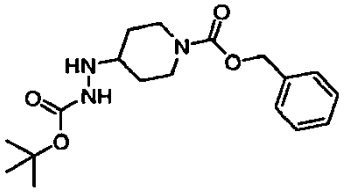
El Ejemplo 11 se preparó a partir del Ejemplo 10B usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 8. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 2,31 (d, *J*=12,10 Hz, 2-H) 3,07 (s, 3-H) 3,13 (t, *J*=12,92 Hz, 2 H) 4,83 (t, *J*=12,10 Hz, 1 H) 5,08 (d, *J*=13,75 Hz, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,73 (d, *J*=10,45 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=4,40 Hz, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 9,14 (t, *J*=7,97 Hz, 1 H). LREM (ESI): 469,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 12

4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-1*H* pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

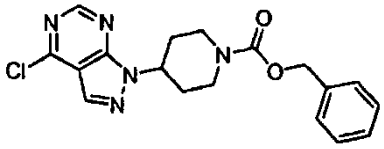


Ejemplo 12A. 4-(2-(*Terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo



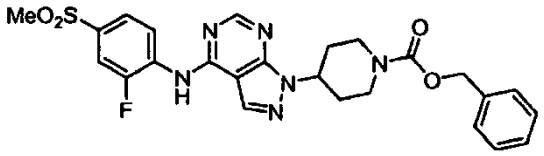
A una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (4,08 g, 17,5 mmoles) en 50 ml de metanol se añadió carbazato de *terc*-butilo (2,31 g, 17,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a vacío proporcionando una espuma blanca. Este residuo se recogió en 50 ml de ácido acético glacial del 50%. A la suspensión resultante se añadió cianoborohidruro de sodio (1,1 g, 17,5 mmoles) en porciones con agitación vigorosa a temperatura ambiente. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 N / NaOH sólido y luego se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron a vacío proporcionando el Ejemplo 12A, 4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo, como un sólido (6,0 g) que fue suficiente puro para usarse sin purificación. LREM (ESI): 350,1 (M+H)+.

Ejemplo 12B. 4-(4-Cloro-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



A una disolución de 4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído (1,089 g, 6,15 mmoles) y 4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo del Ejemplo 12A (2,15 g, 6,15 mmoles) en diclorometano (25 ml) se añadió trietilamina (2,144 ml, 15,38 mmoles). La disolución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua fría, luego se añadió HCl 2 N en éter lentamente y directamente a la mezcla de reacción. Se agitó 5 minutos y luego se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío proporcionando el Ejemplo 12B, 4-(4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo, como un aceite (2,26 g) que fue suficientemente puro para usarse sin purificación. LREM (ESI): 372,2 (M+H)+.

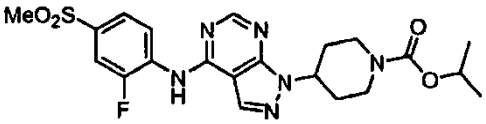
Ejemplo 12. 4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo



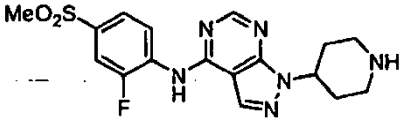
A una disolución de 4-(4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo del Ejemplo 12B (208 mg, 0,56 mmoles) en 6 ml de tolueno desgasificado se añadió 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina (106 mg, 0,56 mmoles), (±)-BINAP (17 mg, 0,03 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (54 mg, 0,56 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (complejo con CH_2Cl_2, 12 mg, 0,017 mmoles). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 110ºC durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando 75 mg (26%) del Ejemplo 12 como un sólido blanquecino. RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 9,0 (t, 1H, J=8,3 Hz), 8,61 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=10,3, 2,2 Hz), 7,46 (s ancho, 1H), 7,37-7,30 (m, 5H), 5,15 (s ancho, 2H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,07 (3, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H). LREM (ESI): 525,1 (M+H)+.

Ejemplo 13

4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *iso*-propilo

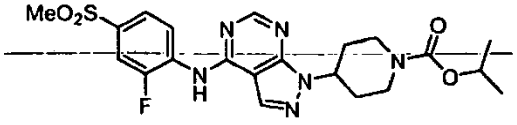


Ejemplo 13A. N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(piperidin4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin4-amina



A una disolución de 4-(4-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo del Ejemplo 12 (250 mg, 4,8 mmoles) en 20 ml de etanol absoluto se añadió 5% de catalizador de Pd/C (60 mg). La suspensión resultante se evacuó y se lavó con hidrógeno varias veces, y luego se agitó bajo 1 atm (0,1 MPa) de hidrógeno, mantenida por un balón, durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de adyuvante de filtración CELITE® 545 y se concentró a vacío proporcionando el Ejemplo 13A (160 mg, 85%) como un aceite amarillo, que fue suficientemente puro para usarse sin purificación. LREM (ESI): 391,2 (M+H)+.

Ejemplo-13. 4-(4-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *iso*-propilo

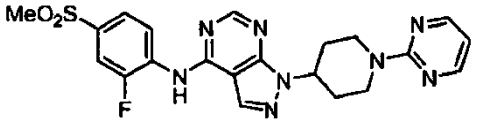


A una disolución de N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 13A (54 mg, 0,14 mmoles) en 4 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (0,038 ml, 0,28 mmoles) y cloroformiato de isopropilo (0,14 ml de una disolución 1,0 M en tolueno, 0,14 mmoles). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, bicarbonato

sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con 1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando 30 mg (45%) del Ejemplo 13 como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 9,0 (t, 1H, J= 8,3 Hz), 8,61 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J=8,8, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J=10,2, 2,0 Hz), 7,42 (s ancho, 1H), 4,98-4,88 (m, 2H), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,25 (d, 6H, J=6,1 Hz). LREM (ESI): 477,2 (M+H)+.

Ejemplo 14

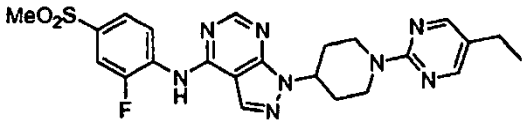
N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



A una disolución de N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 13A (52 mg, 0,13 mmoles) en 2 ml de DMF se añadió 2-bromopirimidina (21 mg, 0,13 mmoles) y *terc*-butóxido de sodio (12,8 mg, 0,13 mmoles). La disolución resultante se agitó en un vial cerrado a 100ºC durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío proporcionando una espuma. El residuo se trituró con éter y se secó a vacío proporcionando 30 mg (48%) del Ejemplo 14 como un polvo amarillo pálido. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 2,09 (dd, *J*=12,37,2,47 Hz, 2 H) 2,29 (ddd, *J*=24,61,12,51,4,12 Hz, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 4,97 (d, *J*=13,75 Hz, 2 H) 5,04 - 5,15 (m, 1 H) 6,49 (t, *J*=4,95 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,74 (dd, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,32 (d, *J*=4,95 Hz, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 9,02 (t, 1 H). LREM (ESI): 469,1 (M+H)+.

Ejemplo 15

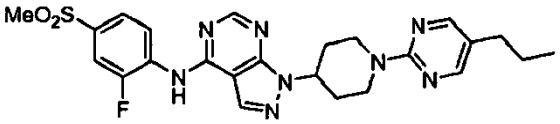
1-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



A una disolución de N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 13A (57 mg, 0,15 mmoles) en 2 ml de DMF se añadió 2-cloro-5-etilpirimidina (0,18 ml, 0,15 mmoles) y *terc*-butóxido de sodio (14 mg, 0,15 mmoles). La disolución resultante se agitó en un vial cerrado a 110ºC durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío proporcionando una espuma. El residuo se trituró con 2:1 de hexano/acetato de etilo caliente y se secó a vacío proporcionando 13 mg (18%) del Ejemplo 15 como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ ppm 1,14 (t, *J*=7,56 Hz, 3 H) 1,93 - 2,00 (m, 2 H) 2,00 - 2,07 (m, *J*=11,91, 3,21 Hz, 2 H) 2,44 (q, *J*=7,79 Hz, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 4,75 (d, *J*=12,83 Hz, 2 H) 5,00 - 5,07 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,25 Hz, 1 H) 7,88 (dd, *J*=10,08, 1,83 Hz, 1 H) 8,22 (t, *J*=7,79 Hz, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H). LREM (ESI): 497,2 (M+H)+.

Ejemplo 16

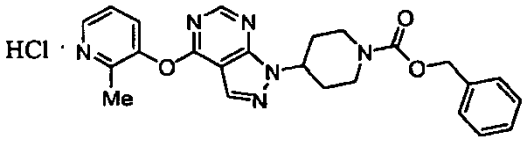
N-(2-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



A una disolución de N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina del Ejemplo 13A (55 mg, 0,14 mmoles) en 2 ml de DMF se añadió 2-cloro-5-propilpirimidina (0,18 ml, 0,14 mmoles) y *terc*-butóxido de sodio (13,5 mg, 0,14 mmoles). La disolución resultante se agitó en un vial cerrado a 100ºC durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío proporcionando una espuma. El residuo se trituró con éter seco y se secó a vacío proporcionando 15 mg (21%) del Ejemplo 16 como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (t, *J*=7,42 Hz, 3 H) 1,53 - 1,61 (m, 2 H) 2,05 - 2,11 (m, 2 H) 2,24 - 2,33 (m, 2 H) 2,40 (s, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,09 - 3,16 (m, 2 H) 3,47 (s, 1 H) 4,93 (d, *J*=13,75 Hz, 2 H) 5,04 - 5,12 (m, 1 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 8,62 (s, 1 H) 8,98 - 9,03 (m, 1 H). LREM (ESI): 511,2 (M+H)+.

Ejemplo 17

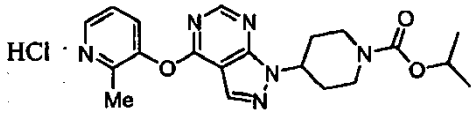
4-(4-(2-Metilpiridin-3-iloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo, sal de clorhidrato



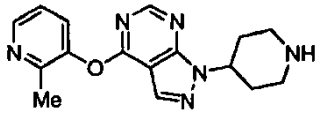
A una disolución de 4-(4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo del Ejemplo 12B (288 mg, 0,78 mmoles) en 5 ml de DMF se añadió 2-metilpiridin-3-ol (85 mg, 0,78 mmoles) y carbonato de potasio (214 mg, 1,55 moles). La mezcla resultante se agitó en un vial cerrado a 110ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío proporcionando un aceite (285 mg). A una parte de este residuo (18 mg, 0,04 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) y éter (3 ml) se añadió ácido clorhídrico (disolución 2 N en éter, 0,024 ml, 0,048 mmoles). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, momento en el que sedimentó un sólido en la disolución. Los disolventes se decantaron y el sólido se trituró con éter y se secó a vacío proporcionando el Ejemplo 17 como un sólido amarillo pálido (10 mg, 51%). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ ppm 1,96 - 2,01 (m, 2 H) 2,06 (ddd, *J*=24,06, 12,23, 4,40 Hz, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 4,16 (d, *J*=13,20 Hz, 2 H) 5,01 - 5,08 (m, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 5 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H) 8,03 (d, *J*=8,25 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,56 (d, *J*=5,50 Hz, 1 H). LREM (ESI): 445,2 (M+H)+.

Ejemplo 18

4-(4-(2-Metilpiridin-3-iloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo, sal de clorhidrato.

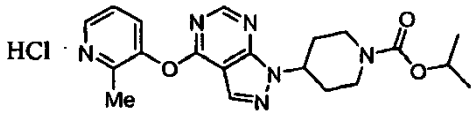


Ejemplo 18A. 4-(2-Metilpiridin-3-iloxi)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



A una disolución de 4-(4-(2-metilpiridin-3-iloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo del Ejemplo 18 (210 mg, 0,47 mmoles) en 20 ml de etanol absoluto se añadió 5% de catalizador de Pd/C (50 mg). La suspensión resultante se evacuó y se lavó con hidrógeno varias veces, y luego se agitó bajo 1 atm (0,1 MPa) de hidrógeno, mantenida por un globo, durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de adyuvante de filtración CELITE® 545 y se concentró a vacío proporcionando el Ejemplo 18A (130 mg, 89%) como un aceite, que fue suficientemente puro para usarse sin purificación. LREM (ESI): 311,2 (M+H)+.

Ejemplo 18. 4-(4-(2-Metilpiridin-3-iloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo, sal de clorhidrato

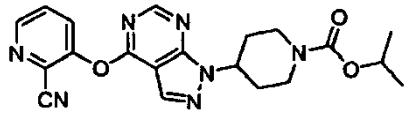


A una disolución de 4-(2-metilpiridin-3-iloxi)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina del Ejemplo 18A (44 mg, 0,14 mmoles) en 2 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (0,024 ml, 0,17 mmoles) y cloroformiato de isopropilo (0,14 ml de una disolución 1 M en tolueno, 0,14 mmoles). La mezcla resultante se dejó en agitación a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío dando un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho ISCO de 12 g, 0-100% de acetato de etilo/hexano, gradiente de 15 min) proporcionando la base libre de 4-(4-(2-metilpiridin-3-iloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (10 mg). Se recogió en 2 ml de éter, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,07 ml, 0,14 mmoles), se concentró dando un sólido, se trituró con hexano y se secó a vacío proporcionando 8 mg (14%) del Ejemplo 18 como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (500 MHz, CD30D) δ ppm 1,28 (d, *J*=6,05 Hz, 6 H) 2,00 - 2,06 (m, 2 H) 2,16 - 2,25 (m, 2 H) 2,64 (s, 3 H) 3,05 - 3,16 (m, 2 H) 4,26 - 4,33 (m, 2 H) 4,90 - 4,94 (m, 1 H) 5,06 - 5,13 (m, 1 H) 7,94 (dd, *J*=8,25, 5,50 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,47 - 8,50 (m, 2 H) 8,69 (d, *J*=4,40 Hz, 1 H). LREM (ESI): 397,2

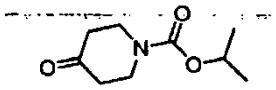
(M+H)+.

Ejemplo 19

4-(4-(2-Cianopiridin-3-iloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo

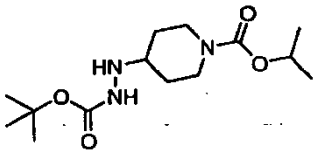


Ejemplo 19A. 4-Oxopiperidin-1-carboxilato de isopropilo



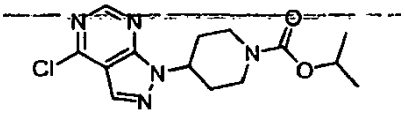
A una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,0 g, 20,1 mmoles) en 30 ml de cloruro de metileno se añadieron 15 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó en un baño de agua a temperatura ambiente durante 10 min y luego se eliminó el baño de agua y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró a vacío proporcionando un aceite. Este residuo se recogió en 60 ml de cloruro de metileno y luego se añadió trietilamina (8,39 ml, 60,2 mmoles). El matraz de reacción se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente y luego se añadió cloroformiato de isopropilo (20,08 ml de una disolución 1 N en tolueno, 20,08 mmoles) mediante embudo de adición durante aproximadamente cinco minutos. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mayoría del disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio, y la reacción se diluyó luego con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío proporcionando el Ejemplo 19A como un aceite que fue suficientemente puro para usarse sin purificación. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4,95 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 2,48-2,40 (m, 4H), 1,26 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 19B. 4-(2-(*Terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



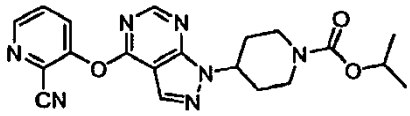
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12A, el 4-oxopiperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 19A (1,74 g, 9,39 mmoles) se convirtió en el Ejemplo 19B (2,48 g, 88%) como un sólido blanco, que fue suficientemente puro para usarse sin purificación. LREM (ESI): 246,3 (M+H)+.

Ejemplo 19C. 4-(4-Cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12B, 4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)iperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 19B (1,74 g, 9,39 mmoles) se convirtió en 4-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo bruto como un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho ISCO de 80 g, 0-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionando el Ejemplo 19C (1,58 g, 65%) como un aceite amarillo pálido que solidificó al reposar. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 4,98-4,88 (m, 2 H) 4,40-4,25 (m, 2 H) 3,05-2,92 (m, 2 H) 2,28-2,18 (m, 2 H) 2,00-1,92 (m, 2 H) 1,24 (d, J=6,60 Hz, 6 H). LREM (ESI): 324,2 (M+H)+.

Ejemplo 19. 4-(4-(2-Cianopiridin-3-iloxi)-1*H* pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



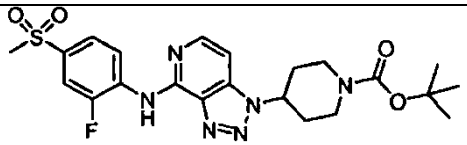
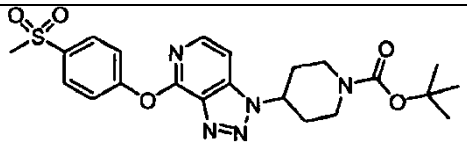
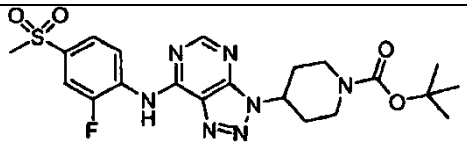
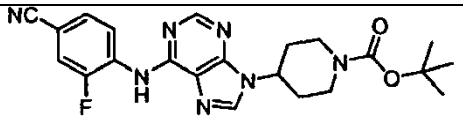
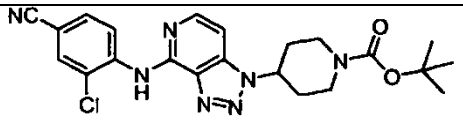
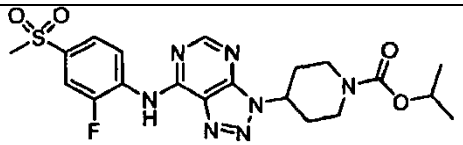
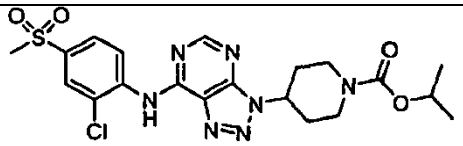
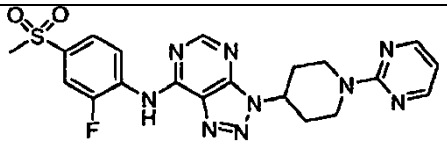
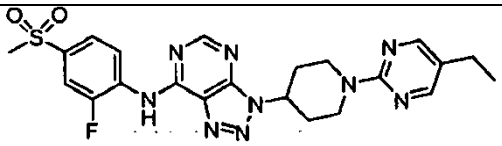
A una disolución de 4-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo del Ejemplo 19C (63 mg, 0,195 mmoles) en 2 ml de DMF se añadió 3-hidroxipicolinonitrilo (23,37 mg, 0,195 mmoles) y carbonato de potasio (53,8 mg, 0,389 mmoles). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se

filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío dando un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho ISCO de 12 g, 0-90% de acetato de etilo/hexano, gradiente de 15 min) proporcionando el Ejemplo 19 (24 mg, 29%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,29 (d, *J*=6,05 Hz, 6 H) 2,02 - 2,08 (m, 2 H) 2,25 - 2,35 (m, 2 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 4,38 (s, 2 H) 4,94 - 5,05 (m, 2 H) 7,68 (dd, *J*=8,52, 4,67 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=4,40 Hz, 1 H). LREM (ESI): 408,3 (M+H)+.

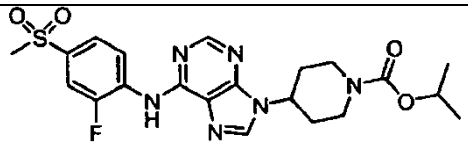
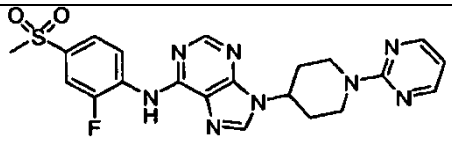
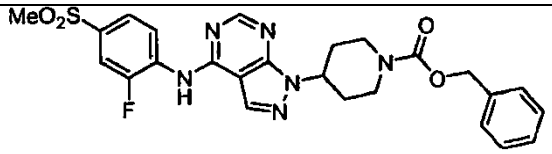
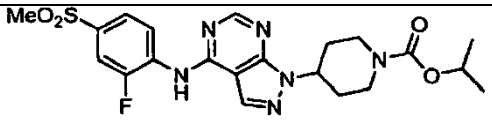
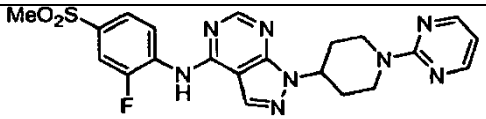
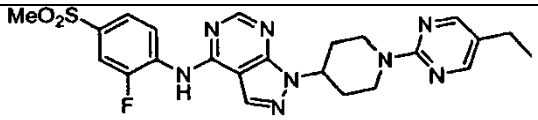
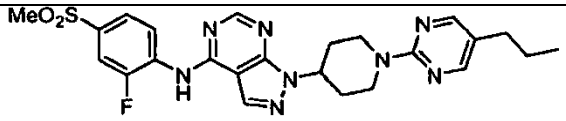
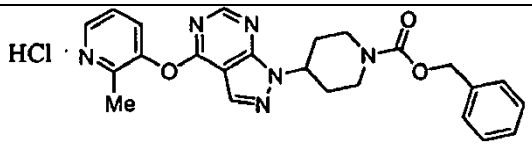
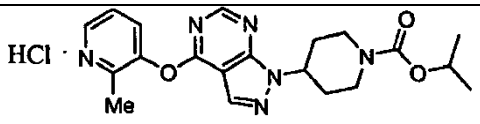
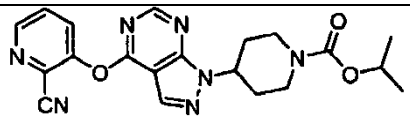
Ejemplos de datos

Los datos relevantes para el intervalo de actividad para los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes datos en la Tabla 1.

TABLA 1

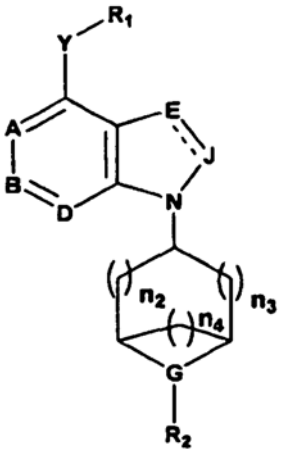
Ejemplo nº	Estructura	hCE_{50} (nM)	IA
1		1391,00	0,55
2		3546,00	0,29
3		19,49	0,69
4		287,40	0,70
5		411,10	0,27
6		139,60	0,86
7		74,94	0,68
8		217,70	0,67
9		263,10	0,56

(continuación)

Ejemplo nº	Estructura	hCE50 (nM)	IA
10		407,30	0,79
11		366,70	0,81
12		203,20	0,47
13		308,40	0,69
14		544,60	0,76
15		76,16	0,94
16-		81,75	1,11
17		1899,00	0,31
18		2716,00	0,17
19		505,10	0,13

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

y enantiómeros, diaestereómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la que:

A, B y D están seleccionados cada uno independientemente para ser CR_{4b} o N, a condición de que al menos uno de A, B o D sea N;

E está seleccionado del grupo que consiste en CR^9R^9, CR^9, O, N y NH;

G es CH o N;

J es CR_9R_9, CR_9, C=O, C=S o N;

la línea de rayas representa un doble enlace opcional, a condición de que J no sea C=O, C=S o CR_9R_9 cuando un doble enlace esté presente;

Y es NR_3, O o S;

n_2 y n_3 son cada uno independientemente 0-2;

n_4 es 0-3;

R_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(=O)R_5$ y $-C(=O)OR_5$, en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;

R_3 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, -SH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$. $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)_2R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR)_4)NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$,$-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;

R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo; haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, -SH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;

R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, -SH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$. $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;

R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en el que arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, -OH, -SH, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_{10}$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$ y arilalquilo;

R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en el que arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10}, y el heterociclilo y heterociclilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$, -OH, -SH, $-SR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2CF_3$, -C(-O)R_{14}, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)R_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{14}$, $-S(O)_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$ y arilalquilo; y

R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y arilo;

en el que

alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de F, Br, Cl, o I, CF_3, alcoxi, arilo, ariloxi, arilo, diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y alquiltio;

alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y cualquiera de los sustituyentes de alquilo declarados anteriormente;

alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y cualquiera de los sustituyentes de alquilo declarados anteriormente;

cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y cualquiera de los sustituyentes de alquilo declarados anteriormente;

arilo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 carbonos en la porción de anillo y puede incluir opcionalmente 1 a 3 anillos adicionales fusionados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico y puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, sustituido amino en el que amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo o arilo), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilo aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino, arilsulfon-aminocarbonilo y cualquiera de los sustituyentes de alquilo declarados anteriormente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A y D son cada uno independientemente CR_{4b} o N, y B es CR_{4b}, a condición de que al menos uno de A y D sea N.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A y D son independientemente CR_{4b} o N y B es CR_{4b}, a condición de que al menos uno de A y D sea N, y E es N, O o CH.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(a) compuestos de la reivindicación 1 en los que A y D son N, y B es CR_{4b};

(b) compuestos de la reivindicación 1 en los que A y D son cada uno N, B es CR_{4b} y E es N, O o CH;
(c) compuestos de la reivindicación 1 en los que A es N y B y D son cada uno CR_{4b};
(d) compuestos de la reivindicación 1 en los que A es N, B y D son cada uno CR_{4b}, y E es N, O o CH; y
(e) compuestos de la reivindicación 1 en los que G es N.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

J es CR_9R_9, CR_9, C=O o N;
la línea de rayas representa un doble enlace opcional, a condición de que J no sea C=O o CR_9R_9 cuando un doble enlace esté presente;
Y es NR_3, O o S;
n_2 y n_3 son independientemente 1 ó 2;
R_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(=O)R_5$ y $-C(=O)OR_5$, en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, -SH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$. $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, CN, -OH, $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_5 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, -SH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;
R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo y heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo y heterociclilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;
R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo y heterociclilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 y arilo C6-10.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

J es CR_9R_9, CR_9, C=O o N;
la línea de rayas representa un doble enlace opcional, a condición de que J no sea C=O o CR_9R_9 cuando un doble enlace esté presente;
Y es $-NR_3$, O o S;
n_2 y n_3 son independientemente 1 ó 2;
n_4 es 0-3;
R_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(=O)R_5$ o $-C(=O)OR_5$, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden

estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno o alquilo;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{10}, -OCF_3, -OR_{10}, -OH, -SR_{10}, -$S(O)_3H$, -$P(O)_3H_2$, -C(=O)NR_9R_9, -NR_9R_9, -$S(O)_2NR_9R_9$, -$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)$NR_9S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, -$S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, -C(=O)$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)R_{10}, -$NR_9C(=O)H$, -$NR_9C(=O)R_{10}$, -OC(=O)R_{10}, -OC(=O)NR_9R_9, -C(=NR_{14})NR_9R_9, -NHC(=NR_{14})$NR_{14}R_{14}$, -S(=O)R_{10}, -$S(O)_2R_{10}$, -$NR_9C(=O)OR_8$ y -$NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, halógeno, CN, -OH, -OR_{10} y -SR_{10}, en el que alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_5 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -NH_2, -CN, -NO_2, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{10}, -OCF_3, -OR_{10}, -OH, -SH, -SR_{10}, -$S(O)_3H$, -$P(O)_3H_2$, -C(=O)NR_9R_9, -NR_9R_9, -$S(O)_2NR_9R_9$, -$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)$NR_9S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, -$S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, -C(=O)$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)R_{10}, -$NR_9C(=O)H$, -$NR_9C(=O)R_{10}$, -OC(=O)R_{10}, -C(=NR_{14})NR_9R_9, -NHC(=NR_{14})$NR_{14}R_{14}$, -S(=O)R_{10}, -$S(O)_2R_{10}$, -$NR_9C(=O)OR_8$ y -$NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo y heterociclilo;
R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo y heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo y heterociclilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, -NH_2, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{14}, -OCF_3, -OR_{14} y -OH;
R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10, heteroarilo y heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo y heterociclilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, -NH_2, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{14}, -OCF_3, -OR_{14} y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y arilo C6-10.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que incluye todos los enantiómeros, diaestereómeros o sales del mismo, en el que:

J es CR_9R_9, CR_9, C=O o N;
la línea de rayas representa un doble enlace opcional, a condición de que J no sea C=O o CR_9R_9 cuando un doble enlace esté presente;
Y es -NR_3, O o S;
n_2 y n_3 son independientemente 1 ó 2;
n_4 es 0 o 2;
R_1 es arilo C6-10 o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 es arilo C6-10, heteroarilo, -C(=O)R_5 o -C(=O)OR_5, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno o alquilo C1-4;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{10}, -OCF_3, -OR_{10}, -OH, -SR_{10}, -$S(O)_3H$, -$P(O)_3H_2$, -C(=O)NR_9R_9, -NR_9R_9, -$S(O)_2NR_9R_9$, -$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)$NR_9S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, -$S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, -C(=O)$NR_9S(O)_2CF_3$, -C(=O)R_{10}, -$NR_9C(=O)H$, -$NR_9C(=O)R_{10}$, -OC(=O)R_{10}, -OC(=O)NR_9R_9, -C(=NR_{14})NR_9R_9, -NHC(=NR_{14})$NR_{14}R_{14}$, -S(=O)R_{10}, -$S(O)_2R_{10}$, -$NR_9C(=O)OR_8$ y -$NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, halógeno, CN, -OH, -OR_{10} y -SR_{10}, en el que alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_5 es alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6 o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR_{10}, -OCF_3, -OR_{10}, -OH, -SR_{10}, -$S(O)_3H$, -$P(O)_3H_2$, -C(=O)NR_9R_9, -NR_9R_9, -$S(O)_2NR_9R_9$, -

$NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R1_4$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;

R_8, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6 y heteroarilo;

R_9, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10 y heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;

R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10 y heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y

R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y arilo C6-10.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

J es CR_9 o N;

la línea de rayas representa un doble enlace;

Y es $-NR_3$, O o S;

n_2 y n_3 son cada uno independientemente 1 ó 2;

n_4 es 0 ó 2;

R_1 es arilo C6-10 o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;

R_2 es heteroarilo, $-C(=O)R_5$ o $-C(=O)OR_5$, en el que heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;

R_3 es hidrógeno;

R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(OhNR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;

R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, arilo C6-10 y cicloalquilo C3-6, en el que alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;

R_5 es alquilo C1-6, arilo C6-10 o cicloalquilo C3-6, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;

R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;

R_8, en cada aparición, es independientemente alquilo C1-6 o arilo C6-10;

R_9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10 o heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;

R_{10}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, arilo C6-10 y heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 0-5 R_{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y

R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y arilo C6-10.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

J es CR_9 o N;

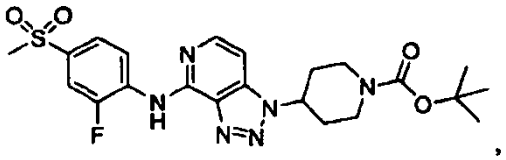
la línea de rayas representa un doble enlace;
Y es NR_3, O o S;
n_2 y n_3 son independientemente 1 ó 2;
n_4 es 0;
R_1 es arilo C6-10 o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_4;
R_2 es heteroarilo, $-C(=O)R_5$ o $-C(=O)OR_5$, en el que heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_3 es hidrógeno;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y cicloalquilo C3-6, en el que alquilo y cicloalquilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más R_6;
R_5 es alquilo C1-6, arilo C6-10 o cicloalquilo C3-6, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, arilo C6-10, cicloalquilo C3-6, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, es independientemente alquilo C1-6 o arilo C6-10;
R_9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o arilo C6-10, en el que arilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;
R_{10}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o arilo C6-10, en el que arilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y arilo C6-10.

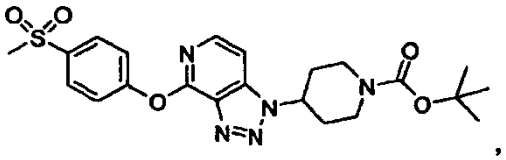
10. El compuesto de la reivindicación 1, que incluye todos los enantiómeros, diaestereómeros o sales del mismo, en el que:

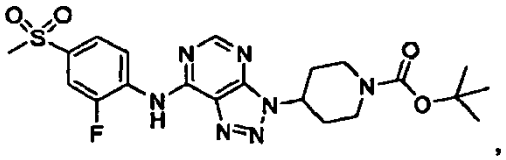
A y D son cada uno independientemente CH o N, a condición de que al menos uno de A y D sea N;
B es CH;
E es CH o N;
G es CH o N;
J es CR_9 o N;
la línea de rayas es un doble enlace;
Y es $-NR_3$ o O;
n_2 y n_3 son 1;
n_4 es 0;
R_1 es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 de R_4;
R_2 es heteroarilo, $-C(=O)R_5$ o $-C(=O)OR_5$, en el que heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 de R_6;
R_3 es hidrógeno;
R_4, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, fenilo, heteroarilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$, en el que alquilo, fenilo y heteroarilo pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con 1-5 de R_6;
R_{4b}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno y alquilo C1-6;
R_5 es alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 de R_6;
R_6, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, haloalquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, fenilo, heteroarilo, halógeno, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{10}$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, -OH, $-SR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_9R_9$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(O)_2R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$ y $-NR_9S(O_2)R_8$;
R_8, en cada aparición, es independientemente alquilo C1-6 o fenilo;
R_9, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, en el que

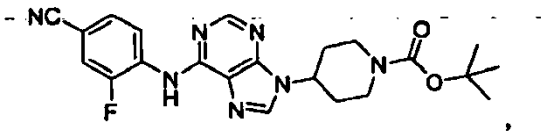
fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{9a};
R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH;
R_{10}, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-6, halógeno, $-NH_2$, -CN, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ y -OH; y
R_{14}, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-6 y fenilo.

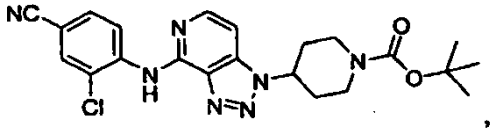
11. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

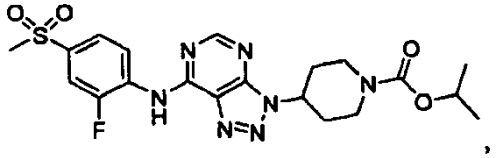

,

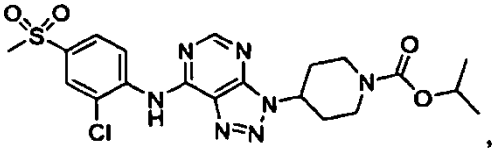

,

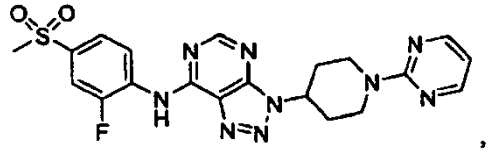

,

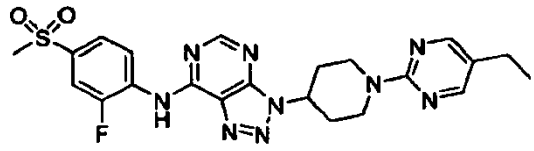

,

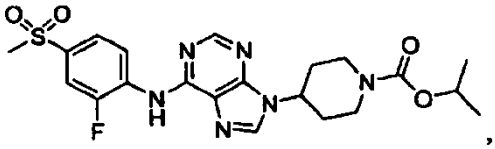

,

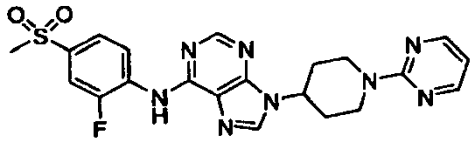

,

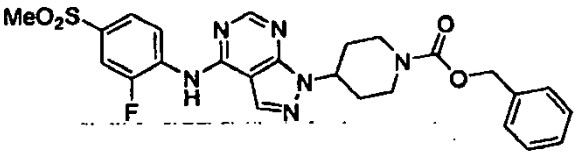

,

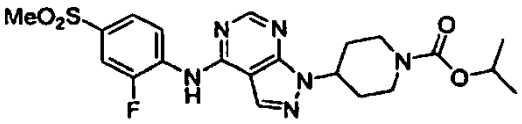

,

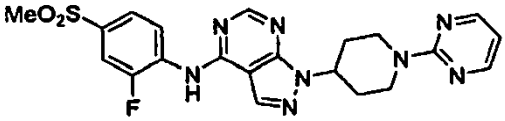


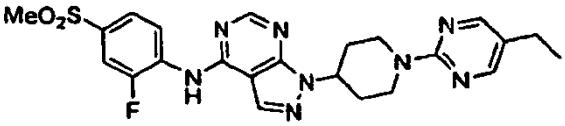


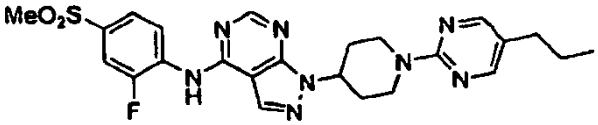


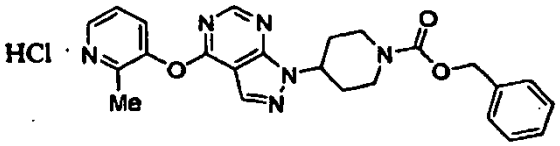


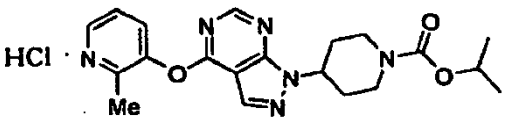




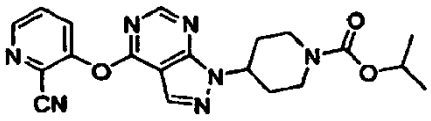








y



12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente terapéuticamente activo adicional es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón o fragmento del mismo.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o aparición de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y deterioro cognitivo y, opcionalmente, en combinación con al menos otro tipo de agente terapéutico.