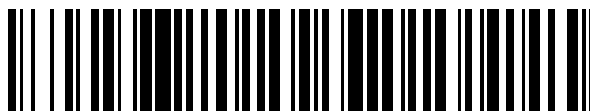


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 549**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 487/08** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 211/58** (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009 E 09734272 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2276761**

54 Título: **Compuestos de carboxamida para el tratamiento de trastornos metabólicos**

30 Prioridad:

21.05.2008 US 54934 P 03.07.2008 US 78166 P

16.05.2008 US 54035 P 03.07.2008 US 78209 P

23.04.2008 US 47399 P 30.04.2008 US 48997 P

04.06.2008 US 58854 P 03.07.2008 US 78180 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2015

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

1180 Veterans Boulevard

South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

YU, JIAXIN;

HONG, HUI;

DARWISH, IHAB S.;

XU, XIANG y

SINGH, RAJINDER

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 552 549 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carboxamida para el tratamiento de trastornos metabólicos

5 **Antecedentes****Campo**

10 La presente divulgación se refiere en general a compuestos y composiciones farmacéuticas. También se divulgan en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones que los contienen. La presente divulgación se refiere más en particular a determinados compuestos de carboxamida y composiciones farmacéuticas de los mismos, que pueden ser para su uso en métodos de tratamiento y de prevención de trastornos metabólicos tales como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular usando determinados compuestos de carboxamida.

15 **Antecedentes de la técnica**

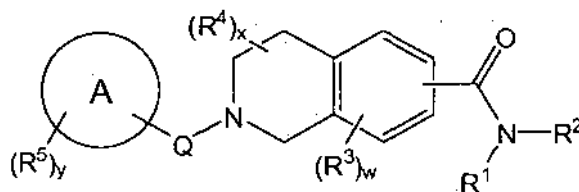
La adiponectina es una hormona de proteína que se expresa de forma exclusiva en y que se secreta a partir del tejido adiposo y es la proteína específica adiposa más abundante. La adiponectina ha sido implicada en la modulación del metabolismo de la glucosa y de los lípidos en tejidos sensibles a la insulina. Unos niveles de adiponectina en circulación disminuidos se han mostrado en algunos estados resistentes a la insulina, tales como la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2 y también en pacientes con enfermedad de arterias coronarias, aterosclerosis e hipertensión. Los niveles de adiponectina están positivamente correlacionados con la sensibilidad a la insulina, los niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad) y la eliminación de glucosa estimulada por insulina e inversamente correlacionados con la adiposidad y los niveles de glucosa, de insulina y de triglicéridos. Los fármacos de tiazolidindiona, que potencian la sensibilidad a la insulina a través de la activación del receptor- γ activado por proliferador de peroxisoma, aumentan la producción de adiponectina endógena en los seres humanos.

30 La adiponectina se enlaza a sus receptores en hígado y músculo esquelético y activa de ese modo la ruta de proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK). Los receptores de adiponectina 1 y 2 son unas proteínas enlazadas a membrana que se hallan en músculo esquelético y tejido del hígado. Al ser una enzima de múltiples sustratos, AMPK regula una diversidad de procesos metabólicos, tales como el transporte de glucosa, la glicólisis y el metabolismo de los lípidos. Esta actúa como un sensor de homeostasis de energía celular y se activa en respuesta a determinadas hormonas y contracción muscular así como a señales de tensión metabólica intracelular tales como ejercicio, isquemia, hipoxia y privación de nutrientes. Una vez que se activa, AMPK activa las rutas catabólicas (tales como oxidación de ácidos grasos y glicólisis) y desactiva las rutas que consumen ATP (tales como la lipogénesis). La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina al estimular directamente la captación de glucosa en adipocitos y músculo y al aumentar la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo, dando como resultado unos niveles de ácidos grasos en circulación reducidos y unos contenidos de triglicéridos intracelulares reducidos. Además, la adiponectina disminuye la concentración de glicógeno mediante la reducción de la actividad de la glicógeno sintasa. La adiponectina también desempeña un papel protector frente a la inflamación y la aterosclerosis. Esta suprime la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales vasculares y la producción de citocina procedente de macrófagos, inhibiendo de este modo los procesos inflamatorios que tienen lugar durante las fases tempranas de la aterosclerosis.

45 Los documentos WO2005/061442 y WO 2007/075688 divulgan antagonistas del receptor opioide.

Sumario

50 Lo que se necesita son compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos para tratar patologías que están asociadas con los niveles de adiponectina en circulación, tales como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula estructural:



55 y sales farmacéuticamente aceptables y *N*-óxidos de los mismos, en la que las variables son tal como se describe en el presente documento.

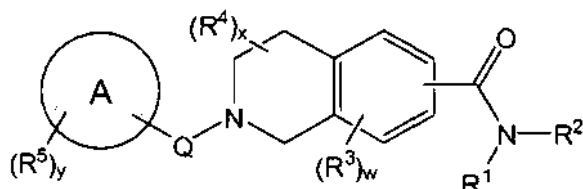
La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que tienen por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido tal

como se describe en el presente documento.

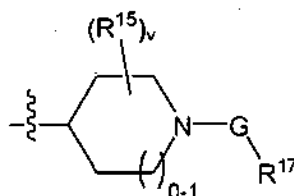
También se divulgan en el presente documento métodos para modular el metabolismo en sujetos. Por consiguiente, también se divulgan métodos para tratar trastornos metabólicos usando los compuestos y composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento.

Descripción detallada

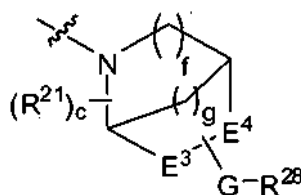
Un aspecto de la divulgación proporciona compuestos que tienen la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos, en la que R¹ es H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄), y R² es



en la que
 G es un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂-,
 v es 0, 1, 2, 3 o 4,
 cada R¹⁵ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, y
 R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN; o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos se juntan para formar



en la que
 f es 0 o 1,
 g es 0, 1 o 2,
 c es 0, 1, 2, 3 o 4,
 G es un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂-,
 R²⁸ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN,
 cada R²¹ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R²¹ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo,
 E³ es NH, N sustituido con uno de los c R²¹, N sustituido con el -G-R²⁸, CH₂, CH sustituido con uno de los c R²¹, CH sustituido con el -G-R²⁸, o C sustituido con uno de los c R²¹ y el -G-R²⁸, y
 E⁴ está ausente, es NH, N sustituido con uno de los c R²¹, N sustituido con el -G-R²⁸, CH₂, CH sustituido con uno de los c R²¹, CH sustituido con el -G-R²⁸, o C sustituido con uno de los c R²¹ y el -G-R²⁸, con la condición de que tanto E³ como E⁴ no sean N;
 cada R³ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;
 w es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^4 se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-}R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^4 en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

- 5 Q es $-\text{S(O)}_2-$, L, o $(\text{alquilo } C_0 - C_3)$, en el que cada carbono del $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-$ está sustituido, de forma opcional e independiente, con uno o dos R^{16} ,
 el anillo que se denota mediante "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada R^5 se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-}R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$; e
 10 y es 0, 1, 2, 3 o 4;

en los que

- cada L se selecciona, de forma independiente, de entre $-\text{NR}^9\text{C(O)O-}$, $-\text{OC(O)NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C(O)-NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C(O)S-}$, $-\text{SC(O)NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C(O)-}$, $-\text{C(O)-NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C(S)O-}$, $-\text{OC(S)NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C(S)-NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C(S)S-}$, $-\text{SC(S)NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C(S)-}$, $-\text{C(S)NR}^9-$, $-\text{SC(O)NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C(S)-}$, $-\text{S(O)}_{0-2}-$, $-\text{C(O)O-}$, $-\text{OC(O)-}$, $-\text{C(S)O-}$, $-\text{OC(S)-}$, $-\text{C(O)S-}$, $-\text{OC(S)-}$, $-\text{C(S)S-}$, $-\text{SC(S)-}$, $-\text{SC(S)O-}$, $-\text{OC(O)S-}$, $-\text{SC(S)O-}$, $-\text{OC(S)S-}$, $-\text{NR}^9\text{C(NR}^2)\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ y $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9-$,
 15 cada R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-}(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^9(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-O-}(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)-}(\text{alquilo } C_0 - C_6)$ y $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}\text{-}(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, cada R^9 se selecciona, de forma independiente, de entre $-\text{H}$, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C(O)-}(\text{alquilo } C_1 - C_4)$ y $-\text{C(O)O-}(\text{alquilo } C_1 - C_4)$,

- 20 cada R^{16} se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-}R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, o dos R^{16} en el mismo carbono se combinan para formar un oxo, y cada alquilo está opcionalmente sustituido,

- en los que sustituyentes opcionales en átomos de carbono saturados se seleccionan de entre $-\text{R}^{60}$, halo, $-\text{O}^+M^+$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+M^+$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{80}R^{80}$, $=\text{NR}^{70}$, $=\text{N-OR}^{70}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2R^{70}$, $-\text{SO}_2O^+M^+$, $-\text{SO}_2OR^{70}$, $-\text{OSO}_2R^{70}$, $-\text{OSO}_2O^+M^+$ y $-\text{OSO}_2OR^{70}$, $-\text{P(O)(O)}^2(M^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70})O^+M^+$, $-\text{P(O)(OR}^{70})_2$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70})R^{70}$, $-\text{C(O)O}^+M^+$, $-\text{C(O)OR}^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NR}^{80}R^{80}$, $-\text{C(NR}^{70})NR^{80}R^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OC(O)O}^+M^+$, $-\text{OC(O)OR}^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2R^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}R^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})R^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})NR^{80}R^{80}$.

- 30 sustituyentes opcionales en átomos de carbono insaturados en $-\text{R}^{60}$, halo, $-\text{O}^+M^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+M^+$, $-\text{NR}^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2R^{70}$, $-\text{SO}_3M^+$, $-\text{SO}_3R^{70}$, $-\text{OSO}_2R^{70}$, $-\text{OSO}_3M^+$, $-\text{OSO}_3R^{70}$, $-\text{PO}_3^{-2}(M^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70})O^+M^+$, $-\text{P(O)(OR}^{70})_2$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70})R^{70}$, $-\text{CO}_2M^+$, $-\text{CO}_2R^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NR}^{80}R^{80}$, $-\text{C(NR}^{70})NR^{80}R^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OCO}_2M^+$, $-\text{OCO}_2R^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2M^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2R^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}R^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})R^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})NR^{80}R^{80}$.

- 35 sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno se seleccionan de entre $-\text{R}^{60}$, $-\text{O}^+M^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+M^+$, $-\text{NR}^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S(O)}_2R^{70}$, $-\text{S(O)}_2O^+M^+$, $-\text{S(O)}_2OR^{70}$, $-\text{OS(O)}_2R^{70}$, $-\text{OS(O)}_2O^+M^+$, $-\text{OS(O)}_2OR^{70}$, $-\text{P(O)(O)}^2(M^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70})O^+M^+$, $-\text{P(O)(OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70})R^{70}$, $-\text{C(O)OR}^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NR}^{80}R^{80}$, $-\text{C(NR}^{70})NR^{80}R^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OC(O)OR}^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}R^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})R^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})NR^{80}R^{80}$, en los que

cada R^{60} se selecciona, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en alquilo y heteroalquilo;

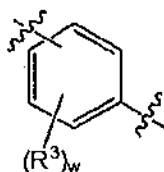
cada R^{70} es, de forma independiente, H o R^{60} ;

- 45 cada R^{80} es, de forma independiente, R^{70} o, como alternativa, dos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que estos están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N, y S;

y cada M^+ es un contraión con una carga positiva individual neta.

- 50 el otro es CH, C sustituido con el R^3 , C sustituido con el $-\text{J-}$ (sistema de anillo "C"), o C sustituido con el $-\text{C(O)-NR}^1R^2$, w es 0 o 1. En determinadas de tales realizaciones, J es $-\text{O-}$, Z es N y D es CH o C- sustituido con uno de los x R^4 .

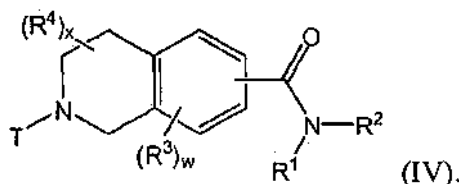
En otras realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), el sistema de anillo "B" es



- 55 y no está condensado con el sistema de anillo "C". En tales realizaciones, J es distinto de O. En determinadas de tales realizaciones, J es $-\text{C(O)-}$, Z es N, CH o C- sustituido con uno de los x R^4 y D es N. En otras de tales realizaciones, J es $\text{N(R}^{38})\text{-C(O)-}$, Z es N y D es CH o C- sustituido con uno de los x R^4 .

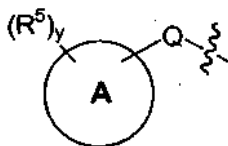
En determinadas realizaciones de acuerdo con las fórmulas estructurales (I) - (III), la suma de p y q es 2 o 3. Por ejemplo, en una realización, la suma de p y q es 2 (por ejemplo, p es 1 y q es 1). En otra realización, la suma de p y q es 3 (por ejemplo, p es 1 y q es 2).

- 5 En otras realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), el sistema de anillo "B" es un fenilo y está condensado con el sistema de anillo "C" (es decir, J está ausente), Z es N, D es C, q es 2 y p es 1, de tal modo que el compuesto tiene la fórmula estructural (IV):

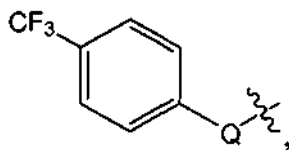


- 10 En los compuestos que se divulgan en el presente documento, Q es $-S(O)_2-$, L o $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-$ en el que cada carbono del $(\text{alquilo } C_0 - C_3)$ está sustituido, de forma opcional e independiente, con uno o dos R^{16} , en los que cada R^{16} se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$ (por ejemplo, difluorometilo, ti fluorometilo y similares), $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-L-R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-NR^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-OR^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-C(O)R^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-S(O)_{0-2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^{16} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-L-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-NR^9(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-O-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-C(O)-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, y $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-S(O)_{0-2}-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en compuestos particulares, cada R^{16} es $-(\text{alquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-L-R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-NR^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-OR^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-C(O)R^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-S(O)_{0-2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^{16} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_2)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-L-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-NR^9(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-O-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-C(O)-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$ y $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-S(O)_{0-2}-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En determinadas realizaciones, Q tiene como máximo un R^{16} o un oxo que está sustituido en el mismo. Q puede ser, por ejemplo, un $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-$ no sustituido. En otras realizaciones, Q es un $(\text{alquilo } C_1 - C_3)$ que tiene como su única sustitución un único grupo oxo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, Q es $-\text{CH}_2-$; un enlace simple; $-S(O)_2-$; $-C(O)-$; o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

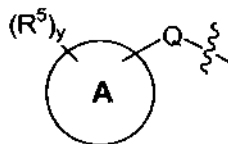
- 30 En determinadas realizaciones de los compuestos de la invención, el resto



es

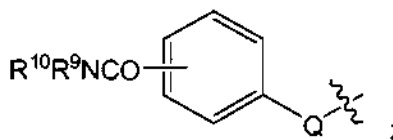


por ejemplo, p-(trifluorometil)fenilo. En otras realizaciones, el resto



35 es

es



en una de tales realizaciones, Q es un enlace simple.

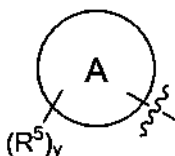
El número de sustituyentes en el sistema de anillo que se denota mediante "A", y, es 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, en algunas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, y es 0, 1, 2 o 3, tal como 1. En una realización, y no es cero y por lo menos un R^5 es halo, ciano, -(haloalquilo $C_1 - C_4$), -O-(haloalquilo $C_1 - C_4$), -(alquilo $C_1 - C_4$), -O-(alquilo $C_1 - C_4$), -C(O)-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)O-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)N(alquilo $C_0 - C_4$)(alquilo $C_0 - C_4$) o NO_2

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, cada R^5 se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo $C_1 - C_6$), -(haloalquilo $C_1 - C_6$) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), -(alquilo $C_0 - C_6$)-L- R^7 , -(alquilo $C_0 - C_6$)- NR^8R^9 , -(alquilo $C_0 - C_6$)-OR¹⁰, -(alquilo $C_0 - C_6$)-C(O)R¹⁰, -(alquilo $C_0 - C_6$)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo $C_1 - C_6$), -(haloalquilo $C_1 - C_6$) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), -(alquilo $C_0 - C_6$)-L-(alquilo $C_0 - C_6$), -(alquilo $C_0 - C_6$)- NR^9 (alquilo $C_0 - C_6$), -(alquilo $C_0 - C_6$)-O-(alquilo $C_0 - C_6$), -(alquilo $C_0 - C_6$)-C(O)-(alquilo $C_0 - C_6$) y -(alquilo $C_0 - C_6$)-S(O)₀₋₂-(alquilo $C_0 - C_6$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R^5 es -(alquilo $C_1 - C_3$), -(haloalquilo $C_1 - C_3$), -(alquilo $C_0 - C_3$)-L- R^7 , -(alquilo $C_0 - C_3$)- NR^8R^9 , -(alquilo $C_0 - C_3$)-OR¹⁰, -(alquilo $C_0 - C_3$)-C(O)R¹⁰, -(alquilo $C_0 - C_3$)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo $C_1 - C_2$), -(haloalquilo $C_1 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)-L-(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- NR^9 (alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)-O-(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)-C(O)-(alquilo $C_0 - C_2$) y -(alquilo $C_0 - C_2$)-S(O)₀₋₂-(alquilo $C_0 - C_2$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En una realización de los compuestos de la invención, y es O.

En los compuestos que se divulgan en el presente documento de la invención, el sistema de anillo que se denota mediante "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico. En una realización, cuando el sistema de anillo "A" es fenilo, Q es un -(alquilo $C_0 - C_3$)- opcionalmente sustituido con oxo, y opcionalmente sustituido con uno o más R^{16} . Por ejemplo, Q puede ser un -(alquilo $C_1 - C_3$)- que tiene su única sustitución un único oxo, o un -(alquilo $C_0 - C_3$)- no sustituido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, Q es -CH₂-; un enlace simple; -S(O)₂-; -C(O)-; o -CH(CH₃)-.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la invención, el sistema de anillo que se denota mediante "A" es un fenilo. En una realización, y es 1 y R^5 está unido al fenilo en la posición *para* en relación con Q. En otra realización, y es 1 y R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(haloalquilo $C_1 - C_4$), -O-(haloalquilo $C_1 - C_4$), -(alquilo $C_1 - C_4$), -O-(alquilo $C_1 - C_4$), -C(O)-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)O-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)N(alquilo $C_0 - C_4$)(alquilo $C_0 - C_4$) y NO_2 en los que no está sustituido (alquilo $C_0 - C_4$) o (alquilo $C_1 - C_4$) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. R^5 puede ser, por ejemplo, -Cl, -F, ciano, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi. En otra realización, el resto



es un 3,4-dihalofenilo.

En otra realización de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el sistema de anillo que se denota mediante "A" es un heteroarilo monocíclico. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el sistema de anillo que se denota mediante "A" es un piridilo, un tienilo o un furanilo. En una realización, cuando el sistema de anillo "A" es heteroarilo monocíclico, Q es un -(alquilo $C_0 - C_3$)- opcionalmente sustituido con oxo, y opcionalmente sustituido con uno o más R^{16} . Por ejemplo, Q puede ser un -(alquilo $C_1 - C_3$)- que tiene su única sustitución un único oxo, o un -(alquilo $C_0 - C_3$)- no sustituido. En determinadas realizaciones, Q es -CH₂-; un enlace simple; -S(O)₂-; -C(O)-; o -CH(CH₃)-.

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, R^1 es -H. En otras realizaciones, R^1 es (alquilo $C_1 - C_4$), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

En determinadas realizaciones particulares de los compuestos que se divulgan en el presente documento, R^2 es -(piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido) o -(pirrolidin-3-ilo opcionalmente sustituido). Por ejemplo, en una realización, R^2 es -(piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido). En otra realización, R^2 es -(pirrolidin-3-ilo opcionalmente sustituido).

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, los restos R^2 de pirrolidinilo y de piperidinilo que se han descrito en lo que antecede están sustituidos en su posición 1. Por ejemplo, en una realización, R^2 está sustituido en su posición 1 con -(alquilo $C_0 - C_1$)-arilo o -(alquilo $C_0 - C_1$)-heteroarilo, por ejemplo, -(alquilo no sustituido $C_0 - C_1$)-arilo o -(alquilo no sustituido $C_0 - C_1$)-heteroarilo. Por ejemplo, en una

realización particular, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un bencilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un bencilo que está sustituido con un grupo de retirada de electrones; o con un piridinilmetilo opcionalmente sustituido con un grupo de retirada de electrones. Por ejemplo, el bencilo o piridinilmetilo puede estar sustituido con un grupo de retirada de electrones que se selecciona de entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo $C_1 - C_4$), -O-(fluoroalquilo $C_1 - C_4$), -C(O)-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)O-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)N(alquilo $C_0 - C_4$)(alquilo $C_0 - C_4$), -S(O)₂O-(alquilo $C_0 - C_4$) y NO₂. En otras realizaciones, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un bencilo no sustituido o un fenilo no sustituido.

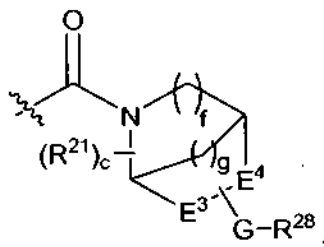
En otras realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un piridinilmetilo opcionalmente sustituido, un furanilmetilo opcionalmente sustituido, un tienilmetilo opcionalmente sustituido, un oxazolilmetilo opcionalmente sustituido, o un imidazolilmetilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo puede estar sustituido con un piridinilmetilo no sustituido, un furanilmetilo no sustituido, un tienilmetilo no sustituido, un oxazolilmetilo no sustituido, o un imidazolilmetilo no sustituido. En otras realizaciones, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo puede estar sustituido con un piridinilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, oxazolilmetilo o imidazolilmetil que está sustituido con un grupo de retirada de electrones tal como se ha descrito en lo que antecede.

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido en su posición 1 con -L-arilo o -L-heteroarilo, en los que dichos grupos arilo o heteroarilo pueden ser, por ejemplo, tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a -(alquilo $C_0 - C_1$)-arilo o -(alquilo $C_0 - C_1$)-heteroarilo. En una de tales realizaciones, L es -C(O)-NR⁹, tal como -C(O)-NH-.

En otras realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido en su posición 1 con -C(O)-heteroarilo, -C(O)-arilo, -S(O)₂-heteroarilo o -S(O)₂-arilo, en los que dichos grupos arilo y heteroarilo pueden ser, por ejemplo, tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a -(alquilo $C_0 - C_1$)-arilo o -(alquilo $C_0 - C_1$)-heteroarilo. En una realización, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido, en su posición 1 con -C(O)-heteroarilo o -C(O)-arilo; en otra realización, este está sustituido en su posición 1 con -S(O)₂-heteroarilo o -S(O)₂-arilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un benzoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con un grupo de retirada de electrones tal como se ha descrito en lo que antecede); o con un nicotinilo, isonicotinilo o picolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un grupo de retirada de electrones tal como se ha descrito en lo que antecede). En otras realizaciones, el resto R^2 de pirrolidinilo o de piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un benzoílo no sustituido; o un nicotinoílo, isonicotinoílo o picolinoílo no sustituido.

En una realización, R^2 no es un heterocicloalquilo sustituido con oxo.

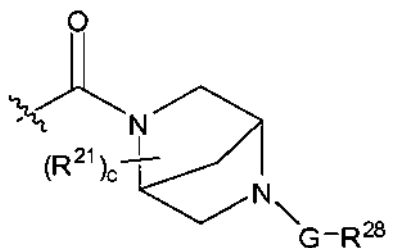
En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos (es decir, el nitrógeno de la carboxamida) se juntan para formar un diazacicloalquilo o azacicicloalquilo monocíclico o con puente sustituido, de tal modo que el resto -C(O)-NR¹R² es



por ejemplo, un azabicyclohexilo con puente, un azabicycloheptilo con puente, un azabicyclooctilo con puente, un diazabicyclohexilo con puente, un diazabicycloheptilo con puente o un diazabicyclooctilo con puente. Ejemplos particulares de tales restos R^1 / R^2 incluyen azabicyclo[2.2.2]octilo, y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo.

Cuando R^1 , R^2 y el nitrógeno se juntan para formar Hca, el Hca puede estar sustituido tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a los restos R^2 de azetidino, de pirrolidinilo, de piperidinilo y de azepanilo. Por ejemplo, el heterocicloalquilo puede estar sustituido con -(alquilo $C_0 - C_3$)-Ar, -(alquilo $C_0 - C_3$)-Het, -L-Ar, -L-Het, -C(O)-O(alquilo $C_0 - C_6$), -C(O)-Het, -C(O)-Ar, -S(O)₂-Het, -S(O)₂-Ar o -S(O)₂-O(alquilo $C_0 - C_6$), tal como se ha descrito en lo que antecede. Cuando R^1 y R^2 se juntan para formar un diazacicloalquilo, este puede estar sustituido en un átomo de nitrógeno. Cuando g es 0, R^1 , R^2 y el nitrógeno se juntan para formar un diazacicloalquilo o azacicicloalquilo monocíclico. En otras realizaciones, cuando g es 1 o 2, R^1 , R^2 y el nitrógeno se juntan para formar un diazacicloalquilo o azacicicloalquilo bicíclico con puente. Los restos R^2 pueden estar dispuestos en cualquier parte en el sistema de anillo azacicicloalquilo o diazacicloalquilo. Cada R^{21} se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo $C_1 - C_6$), -(haloalquilo $C_1 - C_6$), -(alquilo $C_0 - C_6$)-L-R⁷, -(alquilo $C_0 - C_6$)-NR⁸R⁹, -(alquilo $C_0 - C_6$)-OR¹⁰,

- 5 -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R²¹ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo. En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, cada R²¹ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y dos R²¹ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre, -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-O-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)-(alquilo C₀ - C₆) y -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂(alquilo C₀ - C₆), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R²¹ es -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y dos R²¹ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₂), -(haloalquilo C₁ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-L-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-NR⁹(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-O-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-C(O)-(alquilo C₀ - C₂) y -(alquilo C₀ - C₂)-S(O)₀₋₂(alquilo C₀ - C₂), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En determinadas realizaciones, c es 1 o 2. En otras realizaciones, c es 0. En determinadas realizaciones, G es un enlace simple, CH₂, o C(O). R²⁸ no está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización, R²⁸ es arilo o heteroarilo monocíclico que está sustituido con 0 - 3 sustituyentes que se seleccionan de entre halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄) y NO₂, en los que cada alquilo no está adicionalmente sustituido. El resto -G-R²⁸, cuando se encuentra presente, puede en algunas realizaciones ser tal como se describe en lo sucesivo para -G-R¹⁷.
- 25 Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el resto -C(O)-NR¹R² es



- 30 En los compuestos de la invención, w, es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, en una realización, w es 0, 1 o 2. En otra realización, w es 0. En otras realizaciones, w es por lo menos 1, y por lo menos un R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo C₁ - C₄), -O-(fluoroalquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), -S(O)₂O-(alquilo C₀ - C₄) y NO₂. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, por lo menos un R³ es halo (por ejemplo, cloro) o -(alquilo C₁ - C₄) (por ejemplo, metilo, etilo o propilo).

- 35 En determinadas realizaciones de los compuestos de la invención, cada R³ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-O-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)-(alquilo C₀ - C₆), y -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂(alquilo C₀ - C₆), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R³ es -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₂), -(haloalquilo C₁ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-L-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-NR⁹(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-O-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-C(O)-(alquilo C₀ - C₂) y -(alquilo C₀ - C₂)-S(O)₀₋₂(alquilo C₀ - C₂), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, cada R³ es halo (por ejemplo, cloro) o -(alquilo C₁ - C₄) (por ejemplo, metilo, etilo o propilo).

- 50 En determinadas realizaciones de los compuestos de la invención, w es por lo menos uno, y por lo menos un R³ es -NR⁸R⁹. Por ejemplo, en una realización, w es 1.

- 55 En otras realizaciones de los compuestos de la invención, w es por lo menos uno, y por lo menos un R³ es -(alquilo C₀ - C₃)-Y¹-(alquilo C₁ - C₃)-Y²-(alquilo C₀ - C₃), en el que cada uno de Y¹ e Y² es, de forma independiente, L, -O-, -S- o -NR³-. Por ejemplo, en una realización, w es 1. En una realización particular, R³ es -CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(O)-OCH₃.

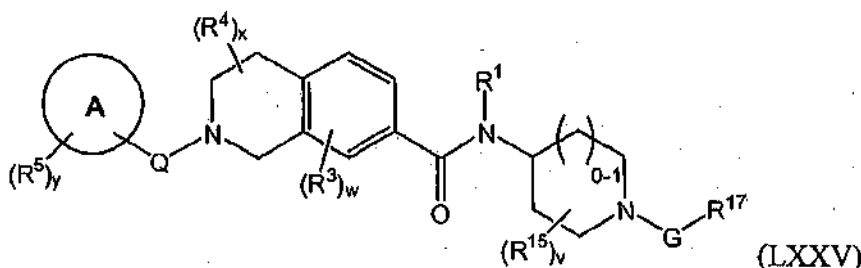
En los compuestos que se divulgan en el presente documento, x es 0 o un número entero menor que o igual a 3. Por

lo tanto, x es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, x puede ser 0, o puede ser 1 o 2.

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, dos grupos R⁴ se combinan para formar un oxo. El oxo puede estar enlazado, por ejemplo, en la posición alfa con respecto al nitrógeno del sistema de anillo al que está enlazado R⁴. En otras realizaciones, no se combinan dos grupos R⁴ para formar un oxo.

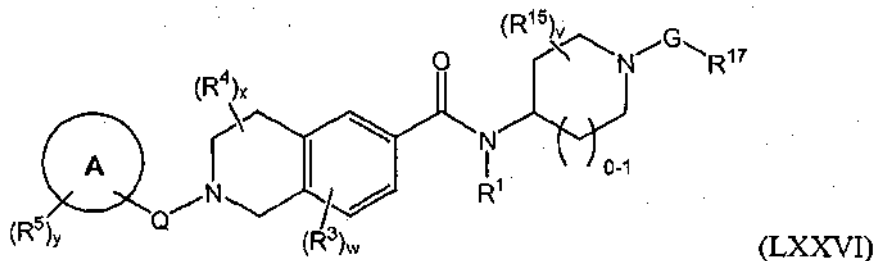
En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, cada R⁴ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-O-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)-(alquilo C₀ - C₆) y -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂(alquilo C₀ - C₆), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R⁴ es -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₂), -(haloalquilo C₁ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-L-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-NR⁹(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-O-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-C(O)-(alquilo C₀ - C₂) y -(alquilo C₀ - C₂)-S(O)₀₋₂(alquilo C₀ - C₂), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXV):



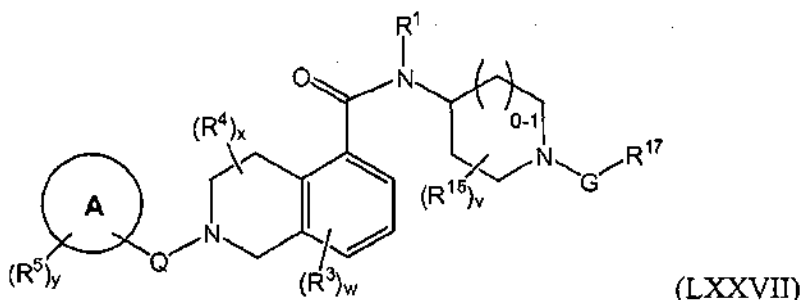
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷, y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede.

En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXVI):



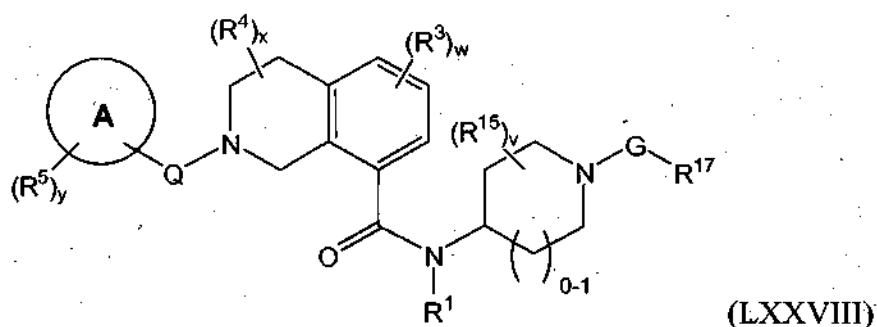
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede

En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXVII):

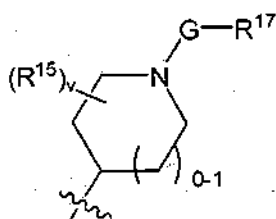


en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷, y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede.

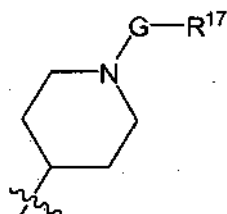
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXVIII):



- 5 en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷, y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. En determinadas realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (LXXV) - (LXXVIII), el resto

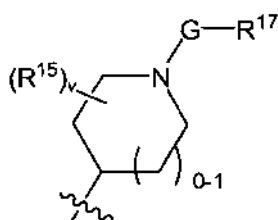


tiene la estructura

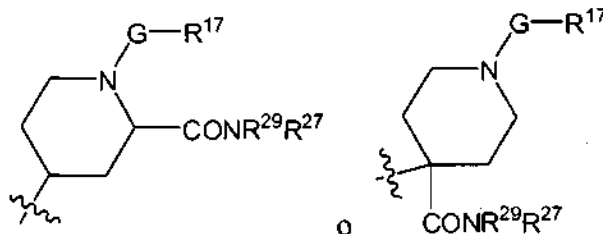


- 10 en la que G es -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-. Por ejemplo, en una realización, G es -CH₂-. En otra realización, G es -C(O)- o -S(O)₂-. En otra realización, G es -C(O)-NH-.

En otras realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (LXXV) - (LXXVIII), el resto

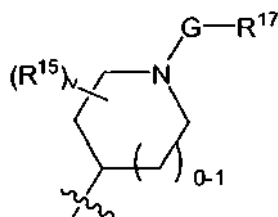


tiene la estructura

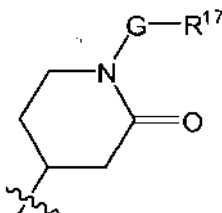


- 15 en la que G es -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-, R²⁷ se selecciona de entre H y -(alquilo C₁ - C₆), y R²⁹ es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido (alquilo C₁ - C₄) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En tales realizaciones, los compuestos pueden encontrarse presentes como mezclas racémicas o mezclas escalémicas, o en una forma enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, como un estereoisómero sustancialmente puro.
- 20

En otras realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (LXXV) - (LXXVIII), el resto

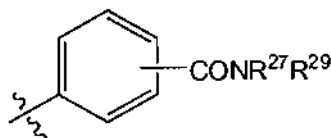


tiene la estructura



en la que G es -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-.

- 5 En determinadas realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (LXXV) - (LXXVIII), el resto R¹⁷ tiene la estructura



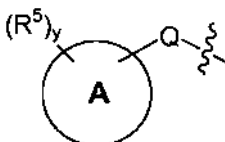
- 10 en la que R²⁷ se selecciona de entre H y -(alquilo C₁ - C₆) y R²⁹ es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido (alquilo C₁ - C₄) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

- 15 En determinadas realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (LXXV) - (LXXVIII), w es 1, y R³ es -NR⁸R⁹.

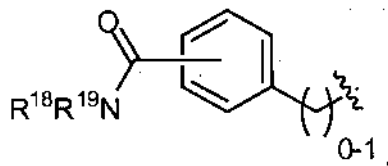
- En otras realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (LXXV) - (LXXVIII), w es 1, y R³ es -(alquilo C₀ - C₃)-Y¹-(alquilo C₁ - C₃)-Y²-(alquilo C₀ - C₃), en el que cada uno de Y¹ e Y² es, de forma independiente, L, -O-, -S- o -NR⁹.

- 20 En determinadas realizaciones que se han descrito en lo que antecede, cada R²⁷ es -(alquilo C₁ - C₃) y cada R²⁹ es H, metilo o etilo.

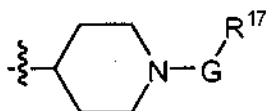
En determinadas realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (LXXV) - (LXXVIII), por lo menos un resto R⁵ es un grupo haloalquilo, y en realizaciones a modo de ejemplo de estas fórmulas el resto



- 25 es p-(trifluorometil)fenilo. En una realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen un resto (R⁵)_y-A-Q- que tiene la fórmula estructural



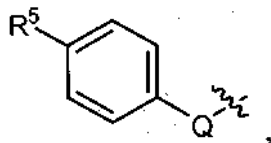
y un resto R² que tiene la fórmula estructural



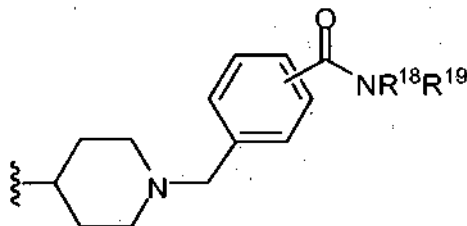
- 30 en la que G y R¹⁷ son tal como se ha descrito en lo que antecede, R¹⁸ es H o -(alquilo C₁ - C₆) y R¹⁹ es -H, -(alquilo

C₁ - C₄), -CO-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido alquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización, R¹⁸ y R¹⁹ son ambos H.

En otra realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento de cualquiera de las fórmulas estructurales (I) - (XLIII) tienen un resto (R⁵)_y-A-Q que tiene la fórmula estructural

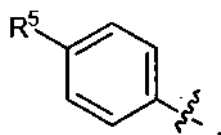


y un resto R² que tiene la fórmula estructural

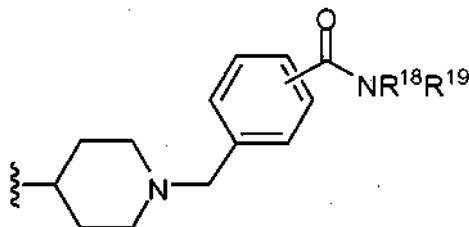


en la que Q y R⁵ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede, R¹⁸ es H o -(alquilo C₁ - C₆) y R¹⁹ es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido alquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización, R¹⁸ y R¹⁹ son ambos H.

En otra realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen un resto (R⁵)_y-A-Q que tiene la fórmula estructural

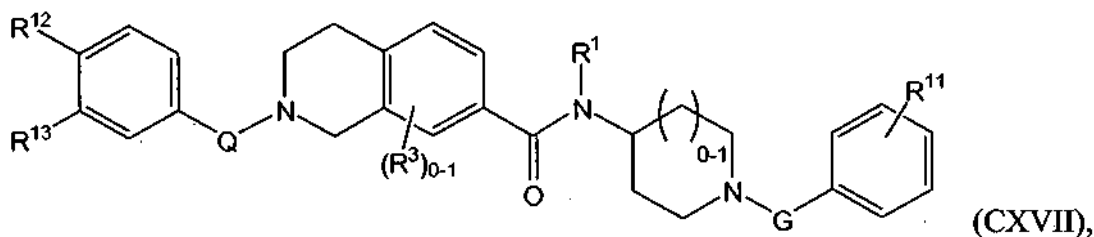


y un resto R² que tiene la fórmula estructural



en la que R⁵ se define tal como se ha descrito en lo que antecede, R¹⁸ es H o -(alquilo C₁ - C₆) y R¹⁹ es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido alquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización, R¹⁸ y R¹⁹ son ambos H.

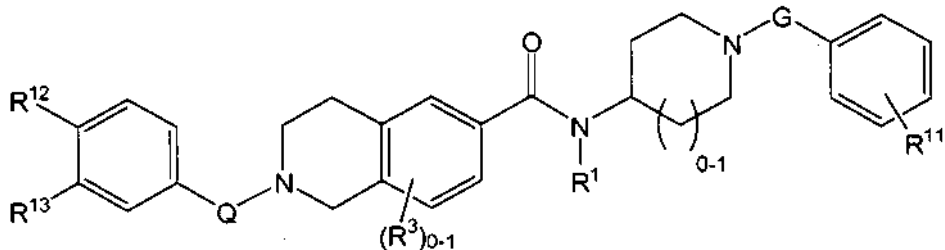
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (CXVII):



en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede; y R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄) y NO₂. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R¹¹ está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, R¹ es H. En otra realización, R¹ es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto

benzo central. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo central.

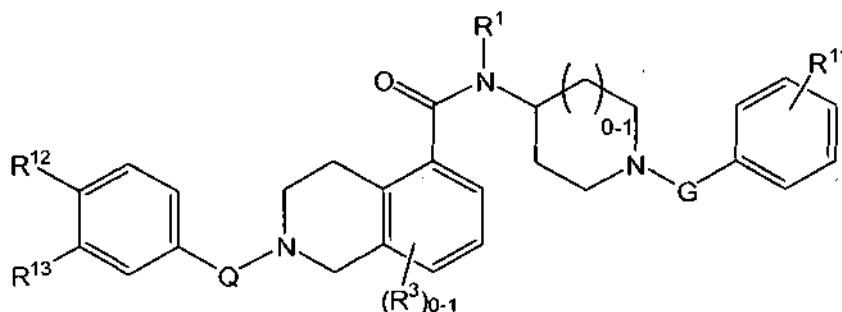
5 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (CXVIII):



(CXVIII),

10 en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede; y R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄) y NO₂. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R¹¹ está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, R¹ es H. En otra realización, R¹ es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo central. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo central.

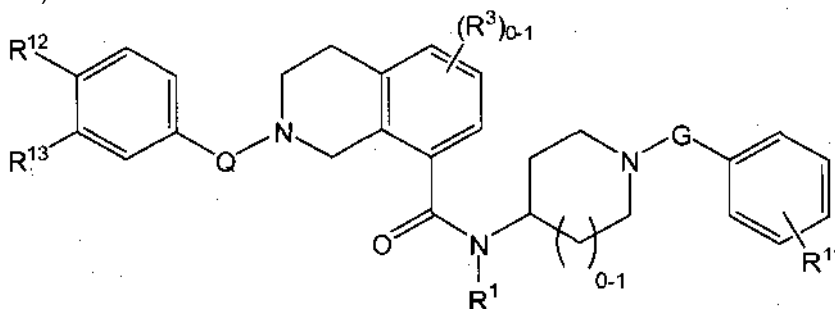
15 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (CXIX):



(CXIX),

20 en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede (IV) y (LXXVII); y R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄) y NO₂. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R¹¹ está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, R¹ es H. En otra realización, R¹ es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo central. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo central.

30 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (CXX):

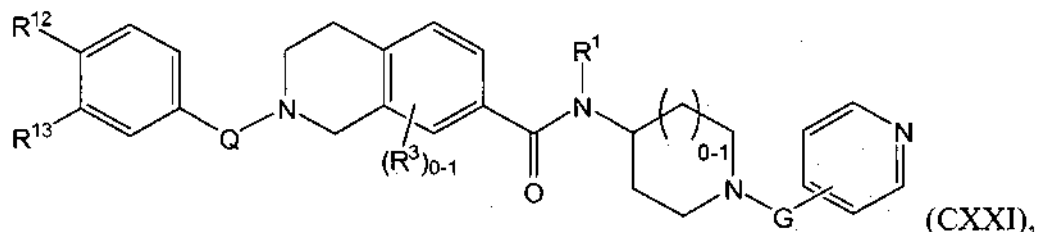


(CXX),

en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³

son tal como se ha descrito en lo que antecede; y R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo $C_1 - C_4$), -O-(haloalquilo $C_1 - C_4$), -(alquilo $C_1 - C_4$), -O-(alquilo $C_1 - C_4$), -C(O)-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)O-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)N(alquilo $C_0 - C_4$)(alquilo $C_0 - C_4$) y NO_2 . En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, R^{11} está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R^{11} está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, R^1 es H. En otra realización, R^1 es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, no está sustituido R^3 alguno en el resto benzo central. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, -Cl, -F, - CH_3 , - C_2H_5 , - C_3H_7) está sustituido en el resto benzo central.

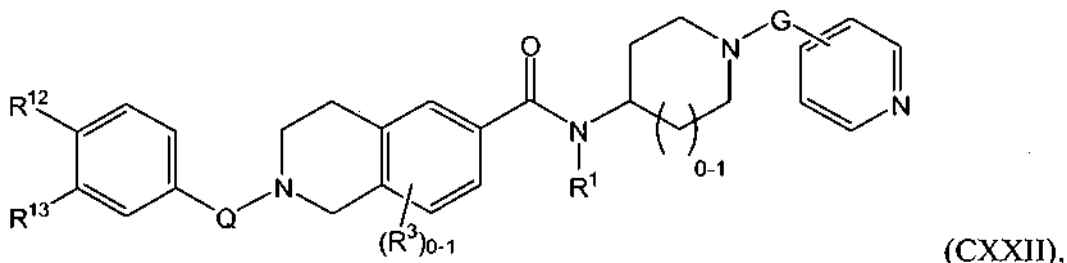
- 10 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (CXXI):



en la que Q es - CH_2 -, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, - CH_2 -, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R^1 y R^3 son tal como se ha descrito en lo que antecede;

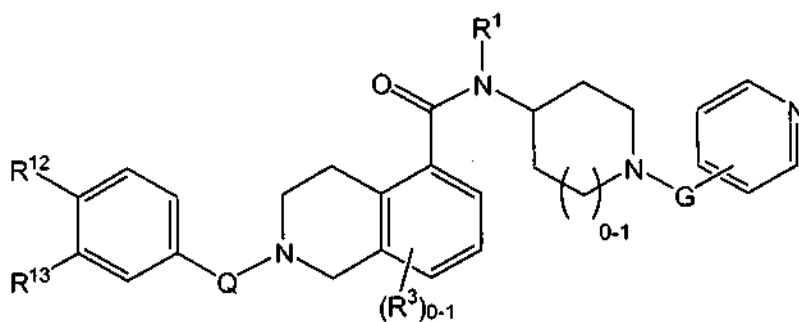
- 15 y R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo $C_1 - C_4$), -O-(haloalquilo $C_1 - C_4$), -(alquilo $C_1 - C_4$), -O-(alquilo $C_1 - C_4$), -C(O)-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)O-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)N(alquilo $C_0 - C_4$)(alquilo $C_0 - C_4$) y NO_2 . En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, el nitrógeno de la piridina está ubicado en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno de la piridina está ubicado en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, R^1 es H. En otra realización, R^1 es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, no está sustituido R^3 alguno en el resto benzo central. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, -Cl, -F, - CH_3 , - C_2H_5 , - C_3H_7) está sustituido en el resto benzo central.

- 25 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (CXXII):



en la que Q es - CH_2 -, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, - CH_2 -, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R^1 y R^3 son tal como se ha descrito en lo que antecede; y R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo $C_1 - C_4$), -O-(haloalquilo $C_1 - C_4$), -(alquilo $C_1 - C_4$), -O-(alquilo $C_1 - C_4$), -C(O)-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)O-(alquilo $C_0 - C_4$), -C(O)N(alquilo $C_0 - C_4$)(alquilo $C_0 - C_4$) y NO_2 . En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, el nitrógeno de la piridina está ubicado en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno de la piridina está ubicado en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, R^1 es H. En otra realización, R^1 es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, no está sustituido R^3 alguno en el resto benzo central. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, -Cl, -F, - CH_3 , - C_2H_5 , - C_3H_7) está sustituido en el resto benzo central.

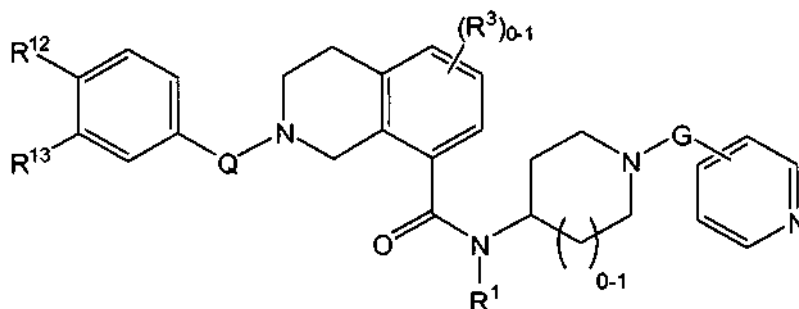
- 30 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (CXXIII):



(CXXIII),

- en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede; y R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄) y NO₂. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹² y R¹³ no es H. En una realización, el nitrógeno de la piridina está ubicado en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno de la piridina está ubicado en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, R¹ es H. En otra realización, R¹ es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo central. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo central.

En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (CXXIV):



(CXXIV),

- en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede; y R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄) y NO₂. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹² y R¹³ no es H. En una realización, el nitrógeno de la piridina está ubicado en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno de la piridina está ubicado en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, R¹ es H. En otra realización, R¹ es metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo central. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo central.

- En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el conformador tridimensional de baja energía calculado presenta una desviación cuadrática media con respecto a los puntos dados de no más de 3 Å, y una puntuación de vector de más de 0,2.

- En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el conformador tridimensional de baja energía calculado presenta una desviación cuadrática media con respecto a los puntos dados de no más de 1,5 Å, y una puntuación de vector de más de 0,4.

- En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el conformador tridimensional de baja energía calculado presenta una desviación cuadrática media con respecto a los puntos dados de no más de 1,2 Å, y una puntuación de vector de más de 0,5.

- Un punto central de un anillo carbocíclico o heterocíclico es la posición promedio de los átomos constituyentes del anillo (es decir, excluyendo cualesquiera sustituyentes) según su ubicación en el conformador tridimensional de baja energía. Por ejemplo, el punto central del azacicloalquilo izquierdo es la posición promedio de su átomo o átomos de carbono y nitrógeno de anillo. De forma similar, el punto central de un anillo de fenilo es la posición promedio de sus seis carbonos de anillo. Los puntos centrales se calculan solo en anillos únicos; los sistemas de múltiples anillos tienen múltiples puntos centrales, uno para cada anillo. Por ejemplo, un benzofurano tendría dos puntos centrales,

uno calculado como la posición promedio de los anillos de seis carbonos que constituyen la subunidad de benceno condensada, y el otro calculado como la posición promedio de los cuatro átomos de carbono y un átomo de oxígeno que constituyen la subunidad de furano condensada.

- 5 Los conformadores tridimensionales de baja energía se pueden calcular usando la versión 3.0 del paquete de soporte lógico Phase, facilitado por Schrodinger LLC. Los conformadores tridimensionales de baja energía se pueden generar mediante un procedimiento de búsqueda de torsión bajo un campo de fuerza OPLS_2005 con una constante dieléctrica dependiente de la distancia. Tal como apreciará el experto en la materia, el conformador de baja energía se debería trasladar y rotar de tal modo que el oxígeno del grupo amida -C(O)- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å), y de tal modo que la desviación cuadrática media del resto de las características enumeradas con respecto a los puntos dados se minimiza.

- 15 Tal como reconocerá el experto en la materia, las diversas realizaciones que se han descrito en lo que antecede pueden combinarse para formar otras realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, Q es -CH₂-, tal como se ha descrito en lo que antecede, y G es -CH₂-, tal como se ha descrito en lo que antecede. En otra realización, el sistema de anillo que se denota mediante "A" es un fenilo que no está condensado con el azacicloalquilo, el sistema de anillo que se denota mediante "B" es un fenilo, J es -N(R^{3b})-, D es un carbono y Z es N.

- 20 Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (I) incluyen los que se enumeran en lo sucesivo en la Tabla 1. Estos compuestos se pueden fabricar de acuerdo con los esquemas generales que se describen en lo sucesivo, por ejemplo, usando unos procedimientos análogos a los que se describen en lo sucesivo en los Ejemplos.

Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
34	<i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	
35	2-(4-fluorobencil)- <i>N</i> -(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	
36	2-(4-fluorobencil)- <i>N</i> -(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	
37	2-(4-cianobencil)- <i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	
38	2-(4-cianobencil)- <i>N</i> -(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	
39	2-(4-cianobencil)- <i>N</i> -(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	
40	<i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	

Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
41	2-(4-fluorobencil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	
42	2-(4-fluorobencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida	

La presente divulgación contempla combinaciones de realizaciones que se describen en particular. La presente divulgación contempla la totalidad de tales combinaciones, en la medida en la que las definiciones de las diversas características estructurales no entren en conflicto una con otra.

5 Por simplicidad, los restos químicos se definen y se hace referencia a los mismos por la totalidad del presente documento principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). Sin embargo, tales expresiones también se usan para portar los restos multivalentes correspondientes bajo las circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, a pesar de que un resto "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en algunas circunstancias un resto de enlace bivalente puede ser "alquilo", caso en el cual los expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), lo que es equivalente a la expresión "alquilenol" (de forma similar, en unas circunstancias en las que un resto divalente se requiere y se expone como que es "arilo", los expertos en la materia entenderán que la expresión "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, y 2, 4, o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). Los nitrógenos en los compuestos que se divulgan en el presente documento pueden ser hipervalentes, por ejemplo, un N-óxido o sal de amonio tetrasustituída. En ocasiones, un resto se puede definir, por ejemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0 el resto es B- y cuando a es 1 el resto es A-B-.

20 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo" incluye grupos alquilo, alquilenol y alquilenol de un número designado de átomos de carbono, de forma deseable de 1 a aproximadamente 12 carbonos (es decir, 1 y 12 inclusive). La expresión "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " quiere decir un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono (es decir, m y n inclusive). La expresión "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " quiere decir un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los alquilo y los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y, dependiendo del contexto, pueden ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquilenol). En el caso de un alquilo o grupo alquilo que tiene cero átomos de carbono (es decir, "alquilo C_0 "), el grupo es simplemente un único enlace covalente si este es un radical divalente o es un átomo de hidrógeno si este es un radical monovalente. Por ejemplo, el resto $\text{-(alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6\text{)-Ar}$ significa la conexión de un arilo opcionalmente sustituido a través de un enlace simple o un puente de alquilenol que tiene de 1 a 6 carbonos. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, 3-hexenilo y propargilo. Si el número de átomos de carbono no se especifica, el "alquilo" o resto "alquilo" objeto tiene de 1 a 12 carbonos.

35 La expresión "haloalquilo" es un grupo alquilo que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br e I. Una expresión más específica, por ejemplo, "fluoroalquilo" es un grupo alquilo que está sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de "fluoroalquilo" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, hexafluoroisopropilo y similares. En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, cada haloalquilo es un fluoroalquilo.

40 La expresión "arilo" representa un sistema de anillo aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) que está opcionalmente condensado con otros anillos de hidrocarburo aromáticos o anillos de hidrocarburo no aromáticos. "Arilo" incluye sistemas de anillo que tienen múltiples anillos condensados y en los que por lo menos uno es carbocíclico y aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo, y 6,7,8,9-tetrahidro-5N-benzo[a]cicloheptenilo. En determinados ejemplos, los grupos arilo incluyen los que tienen un primer anillo carbocíclico aromático que está condensado con un heterociclo aromático o alifático, por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo. Los grupos arilo en el presente documento están no sustituidos o, cuando se especifiquen como "opcionalmente sustituidos", pueden, a menos que se exponga lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se describe en lo sucesivo.

50 La expresión "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo que se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. El heteroarilo puede estar condensado con uno o más anillos de cicloalquilo o de heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopirano, benzotiopirano, cromonilo, cromanilo, piridinil-N-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidrosocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizínil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, bencimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-

óxido, benzotiopiranil S-óxido, benzotiopiranil S,S-dióxido. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En determinadas realizaciones, cada heteroarilo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, piridinil-N-óxido, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, y tetrazolil N-óxido. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo en el presente documento están no sustituidos o, cuando se especifiquen como "opcionalmente sustituidos", pueden, a menos que se exponga lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se describe en lo sucesivo.

La expresión "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático que contiene por lo menos un heteroátomo que se selecciona preferiblemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho heteroátomo se encuentra en un anillo no aromático. El heterocicloalquilo puede estar saturado (es decir, un heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un heterocicloalqueno). El heterocicloalquilo incluye grupos monocíclicos así como sistemas de anillo bicíclicos y policíclicos, incluyendo sistemas con puente y condensados. El anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente condensado con otros anillos de heterocicloalquilo y / o anillos de hidrocarburo no aromáticos y / o anillos de fenilo. En determinadas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen de 3 a 7 miembros en un único anillo. En otras realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 5 o 6 miembros en un único anillo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, azabicyclo[2.2.2]octilo (en cada caso también "quinuclidinilo" o un derivado de quinuclidina), azabicyclo[3.2.1]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazinonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidino, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S,S-dióxido, oxazolidonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, imidazolidonilo, tetrahidrotienil S-óxido, tetrahidrotienil S,S-dióxido y homotiomorfolinil S-óxido. Los grupos heterocicloalquilo especialmente deseables incluyen morfolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, aza-bicyclo[2.2.2]octilo, γ -butirolactonilo (es decir, un tetrahidrofuranilo sustituido con oxo), γ -butirolactamilo (es decir, una pirrolidina sustituida con oxo), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidino, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-dióxido, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo, piperazinonilo. Los grupos heterocicloalquilo en el presente documento están no sustituidos o, cuando se especifiquen como "opcionalmente sustituidos", pueden, a menos que se exponga lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se describe en lo sucesivo.

La expresión "cicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo carbocíclico no aromático, que puede estar saturado (es decir, un cicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un cicloalqueno). El anillo de cicloalquilo que está opcionalmente condensado con o unido de otro modo (por ejemplo, sistemas con puente) a otros anillos de cicloalquilo. Determinados ejemplos de grupos cicloalquilo que se encuentran presentes en los compuestos que se divulgan tienen de 3 a 7 miembros en un único anillo, tal como teniendo 5 o 6 miembros en un único anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, tetrahidronaftilo y bicyclo[2.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo en el presente documento están no sustituidos o, cuando se especifiquen como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos.

La expresión "sistema de anillo" engloba monociclos, así como policiclos condensados y / o de puente.

La expresión "oxa" quiere decir un radical oxígeno divalente en una cadena, que a veces se designa como -O-.

La expresión "oxo" quiere decir un oxígeno doblemente enlazado, que a veces se designa como =O o, por ejemplo, al describir un carbonilo "C(O)" se puede usar para mostrar un carbono sustituido con oxo.

La expresión "grupo de retirada de electrones" quiere decir un grupo que extrae densidad de electrones de la estructura a la que está unido de lo que lo haría un átomo de hidrógeno unido de forma similar. Por ejemplo, los grupos de retirada de electrones pueden estar seleccionados de entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo C₁ - C₄), -O-(fluoroalquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), -S(O)₂O-(alquilo C₀ - C₄), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca incluye un átomo de nitrógeno al que el -C(O)- está enlazado, en los que no está sustituido alquilo, fluoroalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

La expresión "sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, quiere decir que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado están cada uno, de forma independiente uno de otro, sustituidos con los mismos o diferentes grupos sustituyentes tal como se define en lo sucesivo.

Los grupos sustituyentes para sustituir hidrógenos en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰,

$=\text{NR}^{70}$, $=\text{N-OR}^{70}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P(O)(O}^-\text{)}_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70}\text{)}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P(O)(OR}^{70}\text{)}_2$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70}\text{)R}^{70}$, $-\text{C(O)O}^+\text{M}^+$, $-\text{C(O)OR}^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C(NR}^{70}\text{)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OC(O)O}^-\text{M}^+$, $-\text{OC(O)OR}^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70}\text{)R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70}\text{)NR}^{80}\text{R}^{80}$. Cada R^{60} se selecciona, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que se seleccionan de entre el grupo que consiste en halo, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{71}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$, $=\text{NR}^{71}$, $=\text{N-OR}^{71}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{SO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{71}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{71}$, $-\text{P(O)(O}^-\text{)}_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{71}\text{)}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P(O)(OR}^{71}\text{)}_2$, $-\text{C(O)R}^{71}$, $-\text{C(S)R}^{71}$, $-\text{C(NR}^{71}\text{)R}^{71}$, $-\text{C(O)O}^+\text{M}^+$, $-\text{C(O)OR}^{71}$, $-\text{C(S)OR}^{71}$, $-\text{C(O)NR}^{81}\text{R}^{81}$, $-\text{C(NR}^{71}\text{)NR}^{81}\text{R}^{81}$, $-\text{OC(O)R}^{71}$, $-\text{OC(S)R}^{71}$, $-\text{OC(O)O}^+\text{M}^+$, $-\text{OC(O)OR}^{71}$, $-\text{OC(S)OR}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C(O)R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C(S)R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{71}\text{CO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C(S)OR}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C(O)NR}^{81}\text{R}^{81}$, $-\text{NR}^{71}\text{C(NR}^{71}\text{)R}^{71}$ y $-\text{NR}^{71}\text{C(NR}^{71}\text{)NR}^{81}\text{R}^{81}$. Cada R^{70} es, de forma independiente, hidrógeno o R^{60} , cada R^{80} es, de forma independiente, R^{70} o, como alternativa, dos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que estos están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener una sustitución -H o alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_3$; y cada M^+ es un contraión con una carga positiva individual neta. Cada R^{71} es, de forma independiente, hidrógeno o R^{61} , en el que R^{61} es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que se seleccionan de entre el grupo que consiste en halo, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{72}$, $-\text{SR}^{72}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $=\text{NR}^{72}$, $=\text{N-OR}^{72}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{72}$, $-\text{SO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{72}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{72}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{72}$, $-\text{P(O)(O}^-\text{)}_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{72}\text{)}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P(O)(OR}^{72}\text{)}_2$, $-\text{C(O)R}^{72}$, $-\text{C(S)R}^{72}$, $-\text{C(NR}^{72}\text{)R}^{72}$, $-\text{C(O)O}^+\text{M}^+$, $-\text{C(O)OR}^{72}$, $-\text{C(S)OR}^{72}$, $-\text{C(O)NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{C(NR}^{72}\text{)NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{OC(O)R}^{72}$, $-\text{OC(S)R}^{72}$, $-\text{OC(O)O}^+\text{M}^+$, $-\text{OC(O)OR}^{72}$, $-\text{OC(S)OR}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C(O)R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C(S)R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C(S)OR}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C(O)NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{NR}^{72}\text{C(NR}^{72}\text{)R}^{72}$ y $-\text{NR}^{72}\text{C(NR}^{72}\text{)NR}^{82}\text{R}^{82}$; y cada R^{81} es, de forma independiente, R^{71} o, como alternativa, dos R^{81} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que estos están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener una sustitución -H o alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_3$. Cada R^{72} es, de forma independiente, hidrógeno, (alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$) o (fluoroalquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$); cada R^{82} es, de forma independiente, R^{72} o, como alternativa, dos R^{82} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que estos están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente 1, 2, 3 o 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener una sustitución -H o alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_3$. Cada M^+ puede ser, de forma independiente, por ejemplo, un ión alcalino, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ión amonio, tal como $+\text{N}(\text{R}^6)_4$; o un ión alcalinotérreo, tal como $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$, o $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$ (el subíndice 0,5 quiere decir, por ejemplo, que uno de los contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto que se divulga en el presente documento y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos moléculas ionizadas que se divulgan en el presente documento pueden servir como contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir como el contraión para tales iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, se pretende que $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ incluya $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y *N*-morfolinilo.

Los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en los grupos alqueno, alquino, arilo y heteroarilo "sustituidos" son, a menos que se especifique lo contrario, $-\text{R}^{60}$, halo, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_3^+\text{M}^+$, $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3\text{M}^+$, $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70}\text{)}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P(O)(OR}^{70}\text{)}_2$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70}\text{)R}^{70}$, $-\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NRR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C(NR}^{70}\text{)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OCO}_2\text{M}^+$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70}\text{)R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70}\text{)NR}^{80}\text{R}^{80}$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son tal como se ha definido previamente.

Los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y heterocicloalquilo "sustituidos" son, a menos que se especifique lo contrario, $-\text{R}^{60}$, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{70}$, $-\text{S(O)}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{S(O)}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OS(O)}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OS(O)}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P(O)(O}^-\text{)}_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70}\text{)}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P(O)(OR}^{70}\text{)}_2$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70}\text{)R}^{70}$, $-\text{C(O)OR}^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NRR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C(NR}^{70}\text{)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OC(O)OR}^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70}\text{)R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70}\text{)NR}^{80}\text{R}^{80}$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son tal como se ha definido previamente.

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes, 1, 2, o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

En determinadas realizaciones preferidas, los grupos sustituyentes en los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo "sustituidos" son halo, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -(alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_4$), $-\text{O}$ -(haloalquilo $\text{C}_1 - \text{C}_4$), $-\text{N}$ -(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$)-(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$), $-\text{SH}$, $-\text{S(O)}_{0-2}$ -(alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_4$), -(alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_4$), -(haloalquilo $\text{C}_1 - \text{C}_4$), $-\text{C(O)}$ -(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$), $-\text{C(O)N}$ -(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$)-(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$), $-\text{N}$ -(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$)- C(O) -(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$)-(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$), $-\text{C(O)O}$ -(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$), $-\text{OC(O)}$ -(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$), S(O)_2 - O -(alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_4$), y $-\text{NO}_2$, en los que no está sustituido

adicionalmente alquilo alguno.

Los compuestos que se divulgan en el presente documento también pueden proporcionarse como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos" se refieren a sales que se preparan a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Si el compuesto es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Tales sales pueden ser, por ejemplo, sales de adición de ácido de por lo menos uno de los siguientes ácidos: ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido α -glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propanoico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (d, l o dl), ácido tósico (ácido toluenosulfónico), ácido valérico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido acético, ácido adípico, ácido carbónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido etilsuccínico, ácido fumárico, ácido galactárico (ácido múcico), ácido D-glucurónico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido hippúrico, ácido isetiónico (ácido etanolsulfónico), ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido piválico, ácido tereftálico, ácido tiocianico, ácido cólico, sulfato de n-dodecilo, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido oleico, ácido undecilénico, ácido ascórbico, ácido (+)-canfórico, ácido d-canforsulfónico, ácido dicloroacético, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidrocórico, ácido metanosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-piroglutámico, sacarina, ácido salicílico, ácido gentísico, y / o ácido 4-acetamidobenzoico.

También se divulgan en el presente documento profármacos de los compuestos de la invención. "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto (fármaco) activo que experimenta una transformación en las condiciones de uso, tal como en el interior del cuerpo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son con frecuencia, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Por lo general, los profármacos se obtienen mediante el enmascarado de un grupo funcional en el fármaco que se cree que es en parte requerido para la actividad con un progrupo (que se define en lo sucesivo) para formar un proresto que experimenta una transformación, tal como escisión, bajo las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional amino y, por lo tanto, el fármaco activo. La escisión del proresto puede proceder de forma espontánea, tal como por medio de una reacción de hidrólisis, o esta se puede catalizar o inducir por otro agente, tal como por una enzima, por luz, por ácido, o por un cambio de o una exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima que se encuentra presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o este se puede suministrar de forma exógena. Una amplia diversidad de progrupos, así como los prorestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los fármacos activos para proporcionar profármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo se puede enmascarar como un proresto de sulfonato, de éster o de carbonato, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino se puede enmascarar como un proresto de amida, de carbamato, de imina, de urea, de fosfenilo, de fosforilo o de sulfenilo, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo se puede enmascarar como un proresto de éster (incluyendo ésteres y tioésteres de sililo), de amida o de hidrazida, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus prorestos respectivos serán evidentes para los expertos en la materia.

Los compuestos que se divulgan en el presente documento también pueden proporcionarse como *N*-óxidos.

También se divulgan en el presente documento solvatos e hidratos de los compuestos que se divulgan en el presente documento, sales y *N*-óxido de los mismos.

Un experto en la materia de la química médica también apreciará que las estructuras que se divulgan tienen por objeto incluir formas isotópicamente enriquecidas de los presentes compuestos. Tal como se usan en el presente documento "isótopos" incluye aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Tal como será evidente para los expertos en la materia tras la consideración de los presentes compuestos, determinados átomos pueden estar enriquecidos en un isótopo de ese átomo. Por ejemplo, se pueden sintetizar compuestos que tienen un átomo de flúor en una forma que está enriquecida en el isótopo de flúor radiactivo ^{18}F . De forma similar, los compuestos pueden estar enriquecidos en los isótopos pesados de hidrógeno, deuterio y tritio, y pueden estar enriquecidos en un isótopo radiactivo del carbono, tal como ^{13}C . Tales compuestos pueden ser útiles, por ejemplo, en el estudio de la ruta de AMPK y su papel en el metabolismo.

Los compuestos pueden someterse a ensayo para determinar el enlace a un receptor de adiponectina enlazado a membrana mediante la realización de un ensayo de enlace competitivo con adiponectina. En uno de tales procedimientos, una membrana celular HEK 293 se extiende sobre una placa COSTAR 384, que a continuación se bloquea con caseína al 1 %: Adiponectina globular marcada con polihistidina y un compuesto candidato se incuban con la membrana en tampón HEPES. Los ligandos no enlazados se retiran por lavado y el grado de enlace de la adiponectina se determina usando anti-polihistidina conjugada con peroxidasa de rábano rústico. Los compuestos que compiten con el enlace de adiponectina a la membrana (es decir, dan una señal reducida en comparación con un control que se realiza sin un compuesto candidato) se pueden seleccionar como blancos y cribarse

adicionalmente usando los ensayos funcionales que se describen en lo sucesivo para identificar agonistas del receptor de adiponectina.

5 Un ensayo de tipo Western en célula se puede realizar para mostrar la activación de AMPK en células hepáticas humanas mediante adiponectina globular usando glutatión S-transferasa (GST). La actividad de AMPK se puede medir mediante la concentración relativa de acetil Co-A carboxilasa fosforilada, que es uno de los productos de AMPK. Un aumento en pACC está correlacionado con un aumento en la tasa de oxidación de ácidos grasos.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, mediante inhalación o pulverización o por vía rectal en unas formulaciones unitarias de dosificación que contienen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye técnicas de infusión o de inyección percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal y similares.

15 Se pueden fabricar composiciones farmacéuticas usando los compuestos que se divulgan en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, una composición farmacéutica incluye un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto tal como se ha descrito en lo que antecede.

20 En las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento, uno o más compuestos de la invención pueden encontrarse presentes en asociación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos la invención pueden encontrarse en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsión, cápsulas blandas o duras, o jarabes o elixires.

25 Se pueden preparar composiciones previstas para su uso oral de acuerdo con cualquier método adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que se seleccionan de entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar unas preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de enlace, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o estos se pueden recubrir mediante técnicas conocidas. En algunos casos, tales recubrimientos se pueden preparar mediante técnicas adecuadas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

40 Las formulaciones para su uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45 Las formulaciones para su uso oral también se pueden presentar como grageas.

50 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales que se derivan a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales que se derivan a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de n-propilo, o etilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

60 Se pueden formular suspensiones oleosas mediante la suspensión de los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes saborizantes para proporcionar unas preparaciones orales sabrosas. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

65

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes o agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los que ya se han mencionado en lo que antecede. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes, también pueden encontrarse presentes.

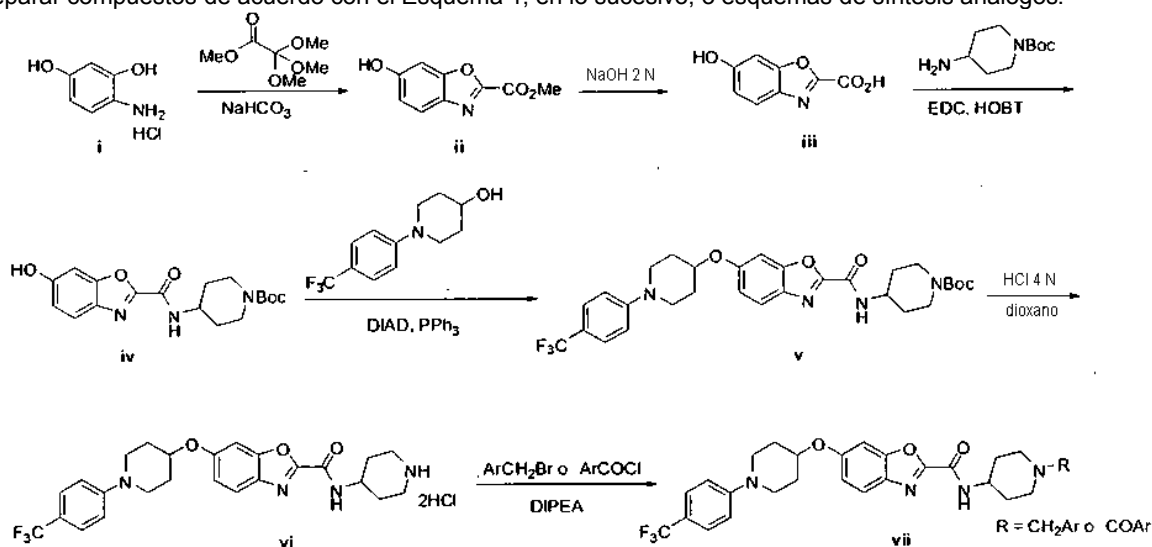
También pueden encontrarse composiciones farmacéuticas en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales que se derivan a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxitilén sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilén glicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en lo que antecede. Esta preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o un disolvente parentalmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse, se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, pueden emplearse aceites fijos estériles como un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en la forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar al mezclar el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a unas temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilén glicoles.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración que se usen, puede estar o bien suspendido o bien disuelto en el vehículo. De forma ventajosa, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento.

Los compuestos que se divulgan en el presente documento se pueden fabricar usando unos procedimientos familiares para el experto en la materia y tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 1, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:

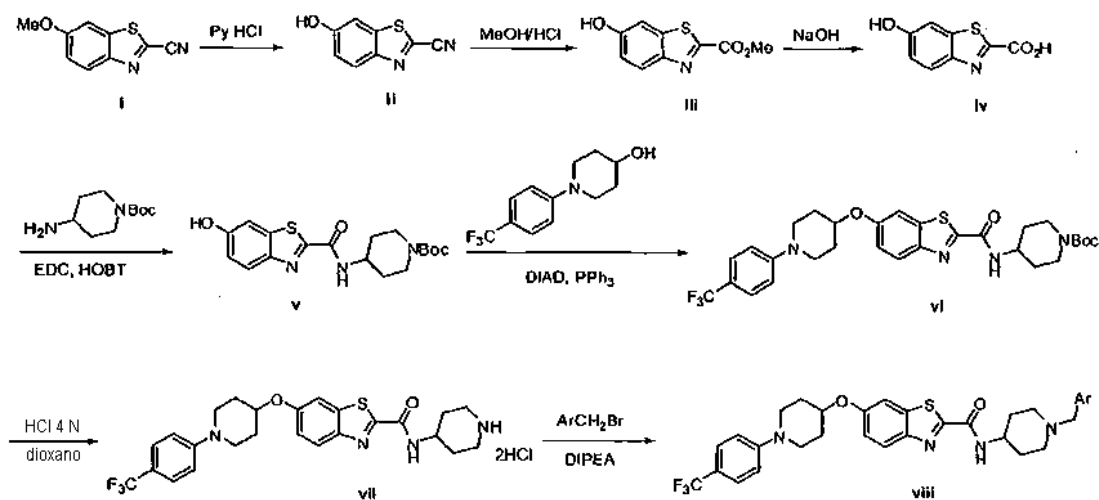


Esquema 1

Haciendo referencia al Esquema 1, un 4-aminorresorcinol i, por ejemplo, se hace reaccionar con trimetoxiacetato de

metilo para formar un hidroxibenzo[d]oxazolcarboxilato de metilo **ii**, que a su vez se saponifica, a continuación se condensa con una heterocicloalquilamina (por ejemplo, una 4-aminopiperidina protegida) para formar una *N*-heterocicloalquil hidroxibenzo[d]oxazolcarboxamida **iv**. La hidroxibenzo[d]oxazolcarboxamida **iv** se acopla con, por ejemplo, un piperidin-4-ol 1-sustituido (por ejemplo, 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol) para formar una heterocicloalquioxibenzo[d]oxazolcarboxamida **v** *N*-sustituida. El resto heterocicloalquilo de la carboxamida a continuación se puede sustituir adicionalmente. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 1, en el que el *N*-sustituyente de la amida es un piperidin-4-ilo 1-protegido, el grupo de protección se puede retirar y el nitrógeno de la piperidina se puede acoplar con un haluro de aroilo o un haluro de arilmetilo para formar el compuesto **vii**. Por supuesto, en determinadas situaciones un experto en la materia usará diferentes reactivos para afectar a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de unos determinados de los sustituyentes. Ejemplos de síntesis se proporcionan en lo sucesivo en el Ejemplo 1.

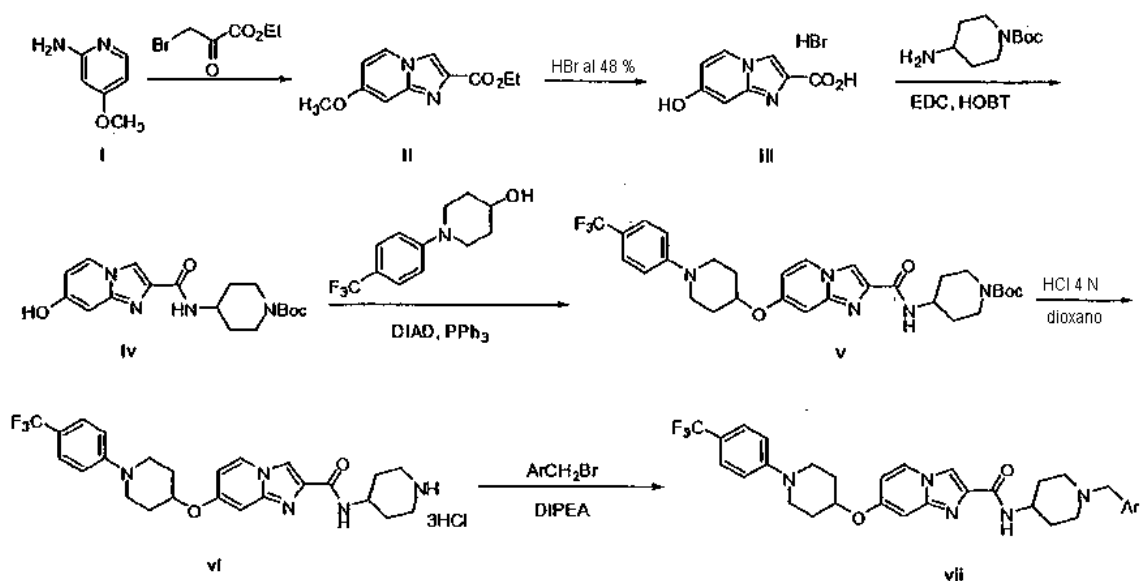
Se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 2, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:



Esquema 2

Haciendo referencia al Esquema 2, un 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-carbonitrilo **i**, por ejemplo, se hace reaccionar con clorhidrato de piridinio, a continuación metanol ácido para formar el hidroxibenzo[d]tiazolcarboxilato de metilo **iii**, que a su vez se saponifica y se acidifica para formar el ácido **iv**. El ácido **iv** a continuación se condensa con una heterocicloalquilamina (por ejemplo, una 4-aminopiperidina protegida) para formar una *N*-heterocicloalquil hidroxibenzo[d]tiazolcarboxamida **v**. La hidroxibenzo[d]tiazol carboxamida **v** se acopla con, por ejemplo, un piperidin-4-ol 1-sustituido (por ejemplo, 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol), a continuación se protege para formar una heterocicloalquioxibenzo[d]tiazolcarboxamida **vi** *N*-sustituida. El resto heterocicloalquilo de la carboxamida a continuación se puede sustituir adicionalmente. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 2, en el que el *N*-sustituyente de la amida es un piperidin-4-ilo 1-protegido, el grupo de protección se puede retirar y el nitrógeno de la piperidina se puede acoplar con un haluro de arilmetilo (o, por ejemplo, un haluro de aroilo) para formar el compuesto **viii**. Un experto en la materia reconocería que diferentes reactivos se pueden usar para afectar a una o más de las etapas individuales o para proteger productos intermedios donde sea apropiado. Ejemplos de síntesis específicos se proporcionan en lo sucesivo en el Ejemplo 2.

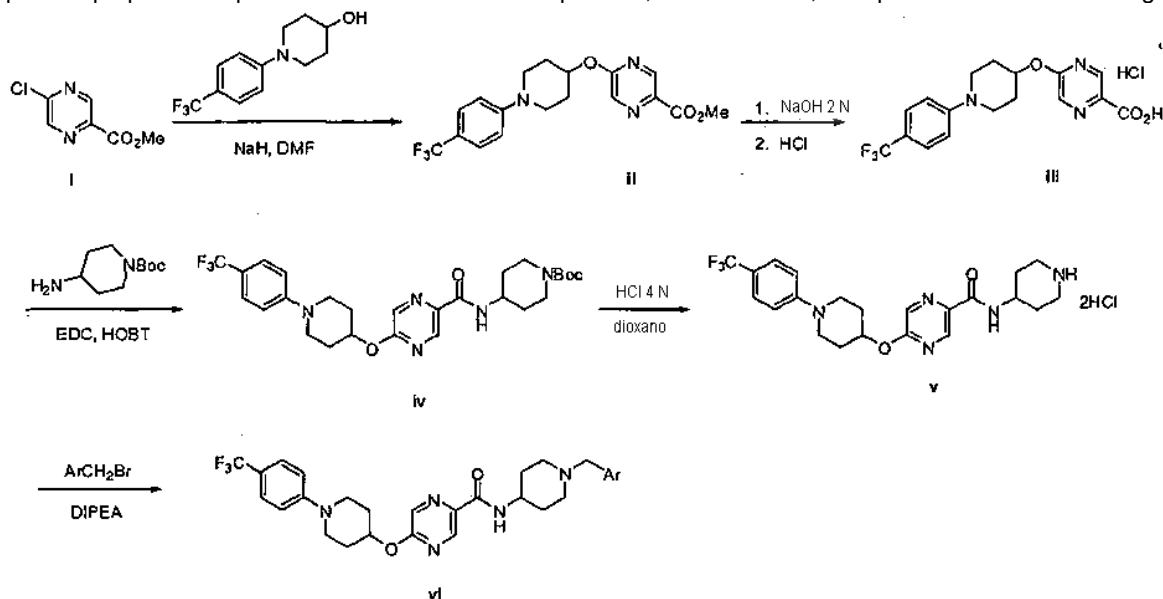
Se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 3, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:



Esquema 3

Haciendo referencia al Esquema 3, una 2-amino-4-metoxipiridina se hace reaccionar con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo para formar un 7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo **ii**, que se hidroliza, por ejemplo, con ácido bromhídrico para proporcionar ácido 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico como su sal de bromhidrato **iii**. El ácido 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico **iii** a continuación se condensa con una heterocicloalquilamina (por ejemplo, una 4-aminopiperidina protegida) para formar una *N*-heterocicloalquil 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida **iv**. La 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida **iv** se acopla con, por ejemplo, un piperidin-4-ol 1-sustituido (por ejemplo, 1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ol) para formar una heterocicloalquiloxiimidazo[1,2-a]piridincarboxamida **v** *N*-sustituida. El resto heterocicloalquilo de la carboxamida a continuación se puede sustituir adicionalmente. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 3, en el que el *N*-sustituyente de la amida es un piperidin-4-ilo 1-protegido, el grupo de protección se puede retirar y el nitrógeno de la piperidina se puede acoplar con un haluro de arilmetilo (o, como alternativa, un haluro de aroilo) para formar el compuesto **vii**. Por supuesto, en determinadas situaciones un experto en la materia usará diferentes reactivos para afectar a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de unos determinados de los sustituyentes. Ejemplos de síntesis específicos se proporcionan en lo sucesivo en el Ejemplo 3.

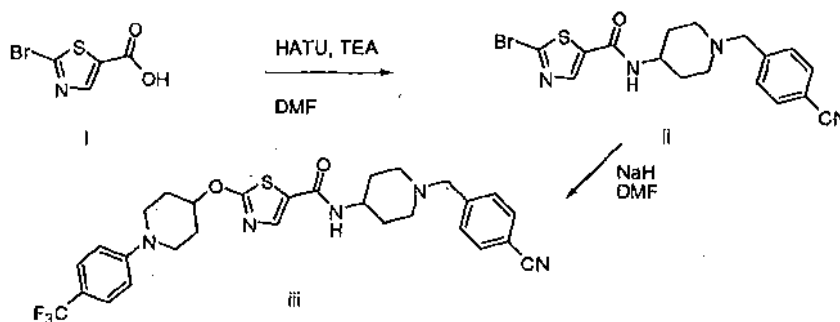
Se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 4, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:



Esquema 4

Haciendo referencia al Esquema 4, un cloropirazina-2-carboxilato de metilo **i**, por ejemplo, se hace reaccionar con un piperidin-4-ol 1-sustituido (por ejemplo, 1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ol) para formar un (piperidin-4-iloxi)pirazina-2-carboxilato de metilo **ii**, que a su vez se saponifica y, a continuación, se acidifica para formar el ácido carboxílico **iii** correspondiente. El ácido (piperidin-4-iloxi)pirazina-2-carboxílico **iii** se condensa con una heterocicloalquilamina (por ejemplo, una 4-aminopiperidina protegida) para formar una heterocicloalquioxipirazinacarboxamida **iv** *N*-sustituida. El resto heterocicloalquilo de la carboxamida a continuación se puede sustituir adicionalmente. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 4, en el que el *N*-sustituyente de la amida es un piperidin-4-ilo 1-prottegido, el grupo de protección se puede retirar y el nitrógeno de la piperidina se puede acoplar con un haluro de arilmetilo (o, como alternativa, un haluro de aroilo) para formar el compuesto **vi**. Por supuesto, en determinadas situaciones un experto en la materia usará diferentes reactivos para afectar a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de unos determinados de los sustituyentes. Ejemplos de síntesis específicos se proporcionan en lo sucesivo en el Ejemplo 4.

Se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 5, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:



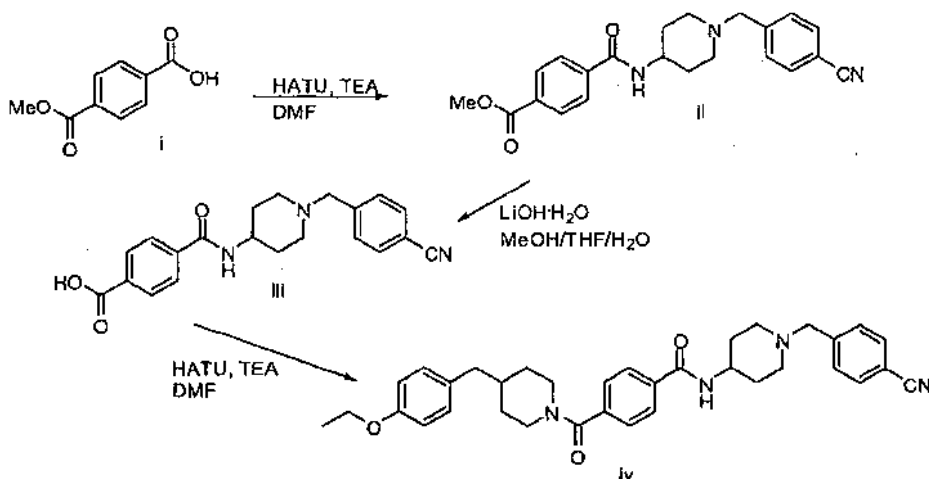
Esquema 5

15

Haciendo referencia al Esquema 5, un ácido bromotiazolcarboxílico **i** se puede condensar con una heterocicloalquilamina sustituida de forma apropiada (por ejemplo, 4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)benzonitrilo en el ejemplo del Esquema 1) para formar la *N*-heterocicloalquil bromotiazolcarboxamida **ii**. La bromotiazolcarboxamida **ii** a continuación se puede acoplar con, por ejemplo, un piperidin-4-ol 1-sustituido (por ejemplo, 1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ol) para formar una heterocicloalquioxibromotiazolcarboxamida **iii** *N*-sustituida. Por supuesto, en determinadas situaciones un experto en la materia usará diferentes reactivos para afectar a una o más de las etapas individuales, usar versiones protegidas de unos determinados de los sustituyentes o usar estrategias de síntesis alternativas para sintetizar los compuestos que se divulgan en el presente documento. Ejemplos de síntesis específicos se proporcionan en lo sucesivo en el Ejemplo 5.

25

Se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 6, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:



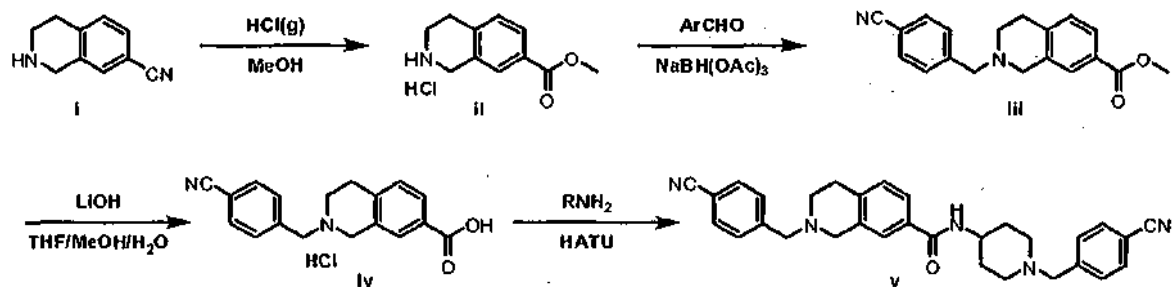
Esquema 6

Haciendo referencia al Esquema 6, el éster de ácido carboxílico **i** se puede condensar con una heterocicloalquilamina sustituida de forma apropiada (por ejemplo, 4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)benzonitrilo en el ejemplo del Esquema 6) para formar el (heterocicloalquilcarbamoil)benzoato de metilo **ii**. El benzoato **ii** a

30

continuación se puede saponificar para formar el ácido benzoico **iii** correspondiente, que a continuación se acopla con una amina apropiada (por ejemplo, una piperidina sustituida tal como se muestra en el Esquema 6 o, como alternativa, una piperazina sustituida, o una piperidinilamina sustituida) para formar una tereftalamida **ii** *N*-sustituida. Por supuesto, en determinadas situaciones un experto en la materia usará diferentes reactivos para afectar a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de unos determinados de los sustituyentes. Ejemplos de síntesis específicos se proporcionan en lo sucesivo en el Ejemplo 6.

Se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 7, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:



Esquema 7

Haciendo referencia al Esquema 7, una ciano-1,2,3,4-tetrahidroisocinolina **i** se puede convertir en el éster metílico **ii** correspondiente, a continuación se acopla de forma reductiva con un aril aldehído para formar un 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisocinolina carboxilato de metilo **iii**. La saponificación de **iii** a su ácido carboxílico **iv** correspondiente seguido por la condensación con una heterocicloalquilamina (en este caso, una 1-bencilpiperidin-4-ilamina) puede proporcionar la carboxamida **v**. Por supuesto, el experto en la materia puede modificar este esquema para proporcionar la sustitución y la regioquímica deseadas del compuesto final. Además, en determinadas situaciones un experto en la materia usará diferentes reactivos para afectar a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de unos determinados de los sustituyentes. Ejemplos de síntesis específicos se proporcionan en lo sucesivo en el Ejemplo 7.

Un experto en la materia puede adaptar las secuencias de reacción de los Esquemas 1 - 7 para que encajen con la molécula objetivo deseada. Por supuesto, en determinadas situaciones un experto en la materia usará diferentes reactivos para afectar a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de unos determinados de los sustituyentes. Adicionalmente, un experto en la materia reconocería que se pueden sintetizar compuestos de la invención usando diferentes rutas completamente.

Los compuestos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento incluyen compuestos de la Tabla 1, en lo que antecede. Estos compuestos se pueden fabricar de acuerdo con los esquemas generales que se han descrito en lo que antecede, por ejemplo, usando un procedimiento similar al que se describe en lo sucesivo en los Ejemplos.

A pesar de que no se tiene por objeto quedar limitado por la teoría, los inventores de la presente invención conjeturan que los compuestos de la invención son miméticos de adiponectina que actúan como agonistas del receptor de adiponectina, activando de ese modo la ruta de AMPK. La activación de la ruta de AMPK tiene el efecto de aumentar la captación de glucosa, disminuir la síntesis de glicógeno y aumentar la oxidación de ácidos grasos, reduciendo de ese modo la concentración de glicógeno, de triglicéridos intracelulares y de ácidos grasos y dando lugar a un aumento en la sensibilidad a la insulina. Debido a que estos activan la ruta de AMPK, los compuestos de la invención también deberían inhibir los procesos inflamatorios que tienen lugar durante las fases tempranas de la aterosclerosis. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo II y en el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular, la obesidad y la enfermedad grasa del hígado no alcohólica.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método de activación de la ruta de AMPK. De acuerdo con el presente aspecto, un método para activar la ruta de AMPK en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido (o solvato o hidrato de los mismos) o composición que se han descrito en lo que antecede.

Un método de aumento de la oxidación de ácidos grasos en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede. La acetil Co-A carboxilasa (ACC) cataliza la formación de malonil Co-A, un potente inhibidor de la oxidación de ácidos grasos; la fosforilación de ACC reduce en gran medida su actividad catalítica, reduciendo de ese modo la concentración de malonil Co-A y aumentando la tasa de oxidación de ácidos grasos. Debido a que los compuestos que se divulgan en el presente documento pueden aumentar la tasa de fosforilación de ACC, estos

pueden reducir la inhibición de la oxidación de ácidos grasos y, por lo tanto, aumentar su tasa global.

Un método de disminución de la concentración de glicógeno en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede.

Un método de aumento de la captación de glucosa en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede.

Un método de reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede.

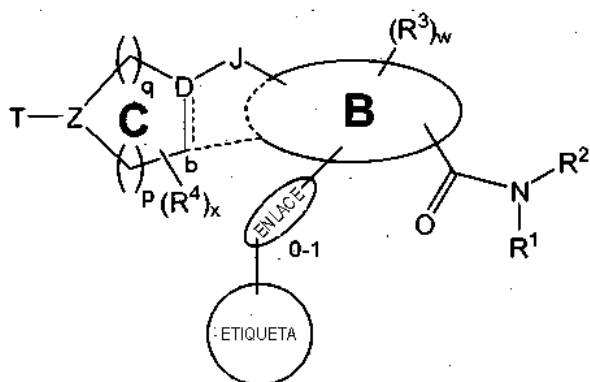
Un método de aumento de la sensibilidad a la insulina de un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede.

Por consiguiente, los compuestos y composiciones que se divulgan en el presente documento se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos metabólicos. Por ejemplo, en una realización, un compuesto de la invención puede ser para su uso en un método de tratamiento de la diabetes de tipo II en un sujeto que necesite tal tratamiento que incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser para su uso en un método de tratamiento o de prevención de la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular en un sujeto que incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede.

Tal como se ha descrito en lo que antecede, los compuestos que se divulgan en el presente documento pueden actuar como activadores de la ruta de AMPK. Por consiguiente, en otra realización, un compuesto de la invención puede ser para su uso en un método que comprende modular la ruta de AMPK (o bien *in vitro* o bien *in vivo*) al poner en contacto una célula con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede, o administrar un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad suficiente para modular la actividad de AMPK y estudiar los efectos que se inducen de ese modo. Tales métodos son útiles para estudiar la ruta de AMPK y su papel en mecanismos biológicos y patologías tanto *in vitro* como *in vivo*.

También se divulga en el presente documento el uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido o composición tal como se ha descrito en lo que antecede en la fabricación de un medicamento para cualquiera de los fines terapéuticos que se han descrito en lo que antecede. Por ejemplo, el medicamento puede ser para la reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto, el tratamiento de la diabetes de tipo II en un sujeto, o el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular en un sujeto.

Los compuestos que se divulgan en el presente documento se pueden ligar a agentes de etiquetado, por ejemplo, para su uso en una diversidad de experimentos que exploran su enlace a receptor, eficacia y metabolismo. Por consiguiente, se divulga en el presente documento un conjugado etiquetado que comprende un compuesto tal como se divulga en el presente documento que está ligado de forma covalente a un agente de etiquetado, de forma opcional a través de un ligador. Los agentes ligadores y de etiquetado adecuados serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia tras la consideración de la presente divulgación. El agente de etiquetado puede ser, por ejemplo, una etiqueta de afinidad tal como biotina o estreptavidina, un hapteno tal como digoxigenina, una enzima tal como una peroxidasa, o un marcador fluorofórico o cromofórico. Se puede usar cualquier enlazador adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usa un enlazador de etilen glicol, oligo(etilen glicol) o poli(etilen glicol). Otros ejemplos de enlazadores incluyen aminoácidos, que se pueden usar solos o en combinación con otros grupos enlazadores, tales como etilen glicol, oligoetilen glicol o polietilen glicol. Los enlazadores adecuados incluyen, sin limitación, aminoácidos simples, así como di- y tripéptidos. El enlazador puede incluir un residuo de glicina. El experto en la materia notará, por supuesto, que se pueden usar otros ligadores y agentes de etiquetado. Una cadena de alquileo puede ser el enlazador. El enlazador puede tener la estructura $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-Y}^m\text{-}_m$, en la que cada Y^m es $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{-}$, o L , y m se encuentra en el intervalo de 1 - 40. Un conjugado etiquetado tiene la fórmula estructural (CXXV) se divulga en el presente documento:

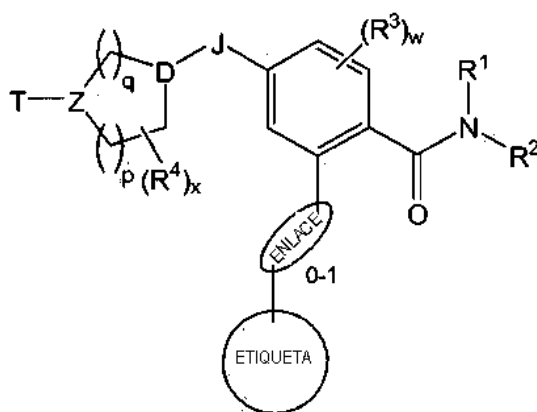


(CXXV),

en la que el resto "ENLACE" es un ligador y es opcional, y el resto "ETIQUETA" es un agente de etiquetado, y otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. Cualquiera de los compuestos que se divulgan en el presente documento se puede usar en el conjugado etiquetado de la fórmula estructural (CXXV).

5

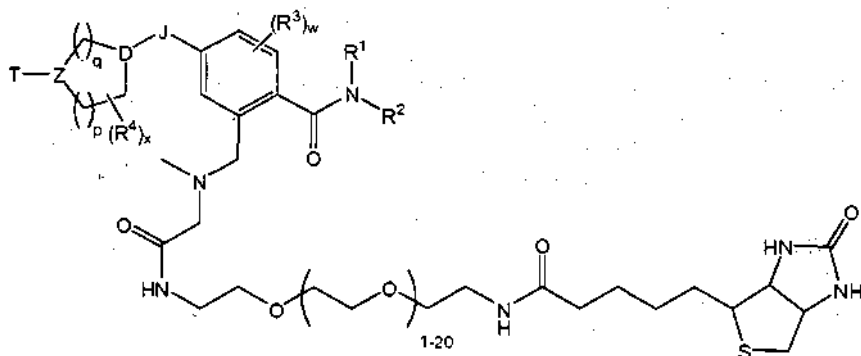
En determinadas realizaciones, el resto $-(\text{ENLACE})_{0-1}-(\text{ETIQUETA})$ está unido al sistema de anillo "B" en una posición de anillo de benzo, de pirido, de pirazino o de tieno en la posición *meta* en relación con el resto J. Por ejemplo, un conjugado etiquetado que tiene la fórmula estructural (CXXVI) se divulga en el presente documento:



(CXXVI),

10 en la que el resto "ENLACE" es un ligador y es opcional, y el resto "ETIQUETA" es un agente de etiquetado, y otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede.

También se divulga en el presente documento un conjugado etiquetado que tiene la fórmula estructural (CXXVII):



(CXXVII),

15 en la que las variables son tal como se ha descrito en lo que antecede.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar adicionalmente determinadas realizaciones y no tienen por objeto limitar el alcance de los compuestos que se divulgan en el presente documento.

20 **Ejemplos**

Ejemplo 1

(a) Ejemplo de síntesis: 2-(4-cianobencil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 37).Etapa 1

5 Una solución de 7-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5 g, 31,6 mmol) en metanol (150 ml) se saturó con gas HCl (gas HCl burbujeado en solución durante 15 min a temperatura ambiente) y se colocó en un tubo sellado. La mezcla de reacción resultante se calentó a 65 °C durante 17 h, se concentró a sequedad y se repartió entre una solución de bicarbonato de sodio al 5 % (200 ml) y diclorometano (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo como un residuo oleoso de color marrón pálido (4,5 g, 63 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,82 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz); 7,74 (1H, d, J = 1,4 Hz); 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz); 4,16 (2H, s. a.); 3,92 (3H, s); 3,27 (2H, s. a.); 2,97 (2H, s. a.). EM (M+H)⁺ = 192.

Etapa 2

15 Triacetoxiborohidruro de sodio (2,2 g, 10,4 mmol) se añadió a una solución de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,4 mmol) y 4-cianobenzaldehído (0,83 g, 6,3 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio saturada (75 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un residuo espumoso. La cromatografía en columna (30 % acetato de etilo / hexanos) proporcionó 2-(4-cianobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo como un sólido cristalino de color blanco tras la trituración con etil éter (1,30 g, 97 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (1H, d, J = 7,7 Hz); 7,72 - 7,58 (5H, m); 7,23 (1H, d, J = 8,0 Hz); 4,00 - 3,98 (2H, m); 3,92 (3H, s); 3,83 (2H, s. a.); 3,08 (2H, s. a.); 2,97 (2H, s. a.). EM (M+H)⁺ = 307.

Etapa 3

30 Una solución de 2-(4-cianobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (1,26 g, 4,1 mmol) e hidróxido de litio hidratado (1,04 g, 24,8 mmol) en THF / MeOH / H₂O (2 : 1 : 1,48 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que la totalidad del material de partida hubo desaparecido (durante la noche). La mezcla de reacción turbia resultante a continuación se concentró para dar un residuo espumoso de color amarillo. La trituración con una solución de HCl al 10 % proporcionó clorhidrato del ácido 2-(4-cianobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico como un sólido cristalino de color blanco tras la filtración y el secado a vacío (1,06 g, 78 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,52 (1H, s. a.); 7,97 (2H, d, J = 8,3 Hz); 7,87 (2H, d, J = 8,0 Hz); 7,79 (2H, d, J = 9,4 Hz); 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz); 4,55 (2H, s. a.); 4,36 (2H, s. a.); 3,65 (1H, s. a.); 3,31 (2H, d, J = 9,9 Hz); 3,12 (1H, t, J = 13,5 Hz). EM (M+H)⁺ = 293.

Etapa 4

40 A una solución de clorhidrato del ácido 2-(4-cianobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico (50 mg, 0,17 mmol) en DMF (2 ml), HATU (78 mg, 0,21 mmol), se añadieron diclorhidrato de 4-amino-1-(4-cianobencil)piperidina (52 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (125 ul, 91 mg, 0,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (30 ml) para dar un precipitado de color blanco que se filtró y se secó a vacío. El sólido resultante se trituró con etil éter para proporcionar 2-(4-cianobencil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 37) como un sólido cristalino de color blanco (69 mg, 82 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,08 (1H, d, J = 7,7 Hz); 7,79 (4H, dd, J = 8,5, 6,9 Hz); 7,60 - 7,54 (3H, m); 7,49 (3H, d, J = 8,8 Hz); 7,16 (1H, d, J = 8,3 Hz); 3,78 - 3,66 (3H, m); 3,55 (4H, s. a.); 2,86 (2H, t, J = 5,2 Hz); 2,82 - 2,66 (4H, m); 2,04 (2H, t, J = 11,3 Hz); 1,75 (2H, d, J = 11,3 Hz); 1,55 (2H, q, J = 11,8 Hz). EM (M+H)⁺ = 490.

(b) Ejemplo de síntesis: Compuestos 34 - 36 y 38 - 39.

55 Los Compuestos 34 - 36 y 38 - 39 se prepararon usando unos procedimientos análogos a los que se describen en el Ejemplo 1(a).

60 N-(1-(4-Cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 34): RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,53 (d, J = 7,7 Hz, 4H), 2,89 - 2,65 (m, 6H), 2,04 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,54 (q, J = 11,6 Hz, 2H). EM (M+H)⁺ = 483.

65 2-(4-Fluorobencil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 35): RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,47 - 8,44 (m, 2H), 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,50 (d, J = 9,9 Hz, 4H), 2,89 - 2,64 (m, 6H), 2,02 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,55 (q, J = 12,0 Hz, 2H). EM (M+H)⁺ = 459.

2-(4-Fluorobencil)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 36): RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,04 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,55 (q, $J = 10,6$ Hz, 2H). EM (M+H) $^+$ = 526.

2-(4-Cianobencil)-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 38): sólido cristalino de color blanco (58 mg, 73 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,68 - 8,65 (2H, m); 8,45 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,99 - 7,93 (3H, m); 7,74 (3H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,64 (1H, s); 7,55 - 7,51 (1H, dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz); 7,32 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 4,54 (3H, s. a.); 4,35 (2H, s. a.); 4,31 (2H, s. a.); 4,06 - 3,9 (1H, m); 3,43 (3H, d, $J = 11,3$ Hz); 3,13 (4H, s. a.); 2,01 (2H, d, $J = 12,4$ Hz); 1,75 (2H, q, $J = 11,7$ Hz). EM (M+H) $^+$ = 466.

2-(4-Cianobencil)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 39): sólido cristalino de color blanco (47 mg, 52 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,09 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz); 7,68 (2H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,60 - 7,44 (6H, m); 7,16 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 3,78 - 3,66 (3H, m); 3,56 (4H, s. a.); 2,91 - 2,66 (6H, m); 2,07 (2H, m); 1,75 (2H, d, $J = 11,0$ Hz); 1,57 (2H, q, $J = 11,7$ Hz). EM (M+H) $^+$ = 533.

(c) Ejemplo de síntesis: N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 40).

Etapa 1

2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo se preparó tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1(a), en lo que antecede, usando 4-fluorobenzaldehído en lugar de 4-cianobenzaldehído. La cromatografía en columna (20 \rightarrow 30 % acetato de etilo / hexanos) proporcionó el compuesto como un sólido cristalino de color blanco apagado (1,26 g, 81 %). RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 7,84 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,71 (1H, s); 7,47 (2H, s. a.); 7,22 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,08 (2H, t, $J = 8,5$ Hz); 4,00 - 3,94 (2H, m); 3,91 (3H, s); 3,86 (2H, s. a.); 3,09 (2H, s. a.); 2,98 (2H, s. a.). EM (M+H) $^+$ = 300.

Etapa 2

Clorhidrato del ácido 2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico se preparó a partir de 2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo 7(a), en lo que antecede. El compuesto se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco tras la filtración y el secado a vacío (1,20 g, 90 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,06 (1H, s. a.); 7,81 - 7,79 (2H, m); 7,68 (2H, dd, $J = 8,3, 5,5$ Hz); 7,36 - 7,29 (3H, m); 4,45 (2H, s. a.); 4,38 - 4,34 (2H, m); 3,64 (2H, s. a.); 3,14 (2H, app t, $J = 14,9, 9,6$ Hz). EM (M+H) $^+$ = 286.

Etapa 3

N-(1-(4-Cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 40) se preparó a partir de 2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo tal como se ha descrito en la etapa 4 del Ejemplo 7(a) en lo que antecede para proporcionar el compuesto como un sólido cristalino de color castaño (70 mg, 83 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,08 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,78 (2H, d, $J = 8,3$ Hz); 7,57 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,49 (3H, d, $J = 8,3$ Hz); 7,41 - 7,36 (2H, m); 7,18 - 7,12 (3H, m); 3,78 - 3,68 (1H, m); 3,64 (2H, s); 3,53 (4H, d, $J = 7,7$ Hz); 2,89 - 2,65 (6H, m); 2,04 (2H, t, $J = 10,6$ Hz); 1,74 (2H, d, $J = 12,1$ Hz); 1,54 (2H, q, $J = 11,6$ Hz). EM (M+H) $^+$ = 483.

(d) Ejemplo de síntesis: Compuestos 41 - 42.

Los Compuestos 41 - 42 se prepararon usando unos procedimientos análogos a los que se describen en el Ejemplo 1(c).

2-(4-Fluorobencil)-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 41): sólido cristalino de color castaño (40 mg, 50 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,47 - 8,44 (2H, m); 8,08 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,68 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,57 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,47 (1H, s); 7,40 - 7,32 (3H, m); 7,18 - 7,12 (3H, m); 3,78 - 3,68 (1H, m); 3,64 (2H, s); 3,50 (4H, d, $J = 9,9$ Hz); 2,89 - 2,64 (6H, m); 2,02 (2H, t, $J = 11,1$ Hz); 1,74 (2H, d, $J = 11,8$ Hz); 1,55 (2H, q, $J = 12,0$ Hz). EM (M+H) $^+$ = 459.

2-(4-Fluorobencil)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (el compuesto 42): sólido cristalino de color blanco (55 mg, 60 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 8,09 (1H, d, $J = 1,7$ Hz); 7,67 (2H, d, $J = 8,3$ Hz); 7,57 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,52 (2H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,47 (1H, s); 7,41 - 7,36 (2H, m); 7,18 - 7,12 (3H, m); 3,78 - 3,68 (1H, m); 3,64 (2H, s); 3,54 (4H, d, $J = 8,5$ Hz); 2,89 - 2,74 (4H, m); 2,73 - 2,64 (2H, m); 2,04 (2H, t, $J = 11,1$ Hz); 1,75 (2H, d, $J = 12,4$ Hz); 1,55 (2H, q, $J = 10,6$ Hz). EM (M+H) $^+$ = 526.

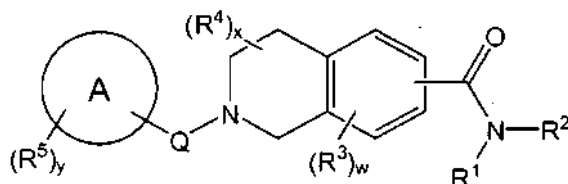
(e) Aumento en la actividad de AMPK

5 Los Compuestos 34 - 42 se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para activar AMPK usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE_{50} para la activación de AMPK para los compuestos 34 - 42 se presentan en la Tabla 8 en lo sucesivo, en la que "A" es menor que 0,1 μM ; "B" es 0,1 - 1 μM ; "C" es 1 - 10 μM ; y "D" es 10 - 100 μM :

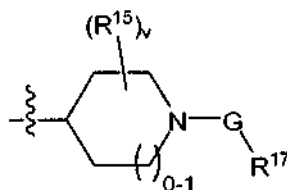
Nº de comp.	CE_{50} de AMPK
34	A
35	C
36	B
37	A
38	A
39	C
40	A
41	C
42	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural

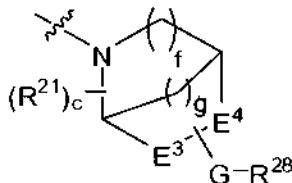


5 o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en la que R¹ es H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄), y R² es



en la que

10 G es un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂-,
 v es 0, 1, 2, 3 o 4,
 cada R¹⁵ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-
 R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}R¹⁰,
 -halógeno, -NO₂ y -CN y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, y
 15 R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma
 independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆),
 -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-
 C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN; o
 R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos se juntan para formar

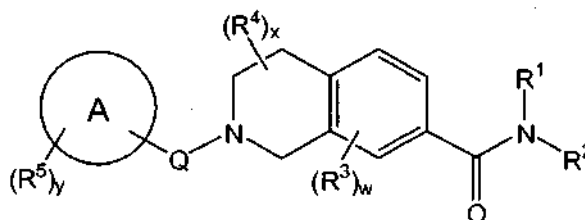


20 en la que
 f es 0 o 1,
 g es 0, 1 o 2,
 c es 0, 1, 2, 3 o 4,
 G es un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂-,
 25 R²⁸ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma
 independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹,
 -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN,
 cada R²¹ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-
 R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}R¹⁰,
 30 -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R²¹ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo,
 E³ es NH; N sustituido con uno de los c R²¹, N sustituido con el -G-R²⁸, CH₂, CH sustituido con uno de los c R²¹, CH
 sustituido con el -G-R²⁸, o C sustituido con uno de los c R²¹ y el -G-R²⁸, y
 E⁴ está ausente, es NH, N sustituido con uno de los c R²¹, N sustituido con el -G-R²⁸, CH₂, CH sustituido con uno de
 los c R²¹, CH sustituido con el -G-R²⁸, para C sustituido con uno de los c R²¹ y el -G-R²⁸, con la condición de que
 35 tanto E³ como E⁴ no sean N;
 cada R³ se selecciona, de forma independiente, de entre-(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-
 R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}R¹⁰,
 -halógeno, -NO₂ y -CN;
 w es 0, 1, 2, 3 o 4;
 40 cada R⁴ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-
 R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}R¹⁰,
 -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R⁴ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;
 x es 0 o un número entero ≤ 3;
 Q es -S(O)₂-, L, o (alquilo C₀ - C₃)-, en el que cada carbono del -(alquilo C₀ - C₃)- está sustituido, de forma opcional e
 45 independiente, con uno o dos R¹⁶;
 el anillo que se denota mediante "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;

- cada R⁵ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN; e
- 5 en los que
 cada L se selecciona, de forma independiente, de entre -NR⁹C(O)O-, -OC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(O)S-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(S)O-, -OC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-NR⁹-, -NR⁹C(S)S-, -SC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -C(S)NR⁹-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -S(O)₀₋₂-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O-, -SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -NR⁹C(NR²)NR⁹-, -NR⁹SO₂-; -SO₂NR⁹- y -NR⁹SO₂NR⁹-,
- 10 cada R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-O-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)-(alquilo C₀ - C₆) y -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀ - C₆),
 cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, de entre -H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄), y -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄),
- 15 cada R¹⁶ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, o dos R¹⁶ en el mismo carbono se combinan para formar un oxo, y
 cada alquilo está opcionalmente sustituido,
 en los que sustituyentes opcionales en átomos de carbono saturados se seleccionan de entre -R⁶⁰, halo, -O⁺M⁺, =O, -OR⁷⁰-SR⁷⁰-, -S⁺M⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁺M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁺M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁺)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)₂O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁺M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁺M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
- 20 sustituyentes opcionales en átomos de carbono insaturados en -R⁶⁰, halo, -O⁺M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁺M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)₂O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
- 25 sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno se seleccionan de entre -R⁶⁰, -O⁺M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁺M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O⁺M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O⁺M⁺, -OS(O)₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁺)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)₂O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
- 30 en el que
 cada R⁶⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en alquilo y heteroalquilo;
 cada R⁷⁰ es, de forma independiente, H o R⁶⁰;
 cada R⁸⁰ es, de forma independiente, R⁷⁰ o, como alternativa, dos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al
- 35 que estos están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S;
 y
 cada M⁺ es un contraión con una carga positiva individual neta.
- 45 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 cada R³ es, de forma independiente, -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ o -CN,
 cada R⁴ es, de forma independiente, -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ o -CN,
- 50 cada R⁵ es -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, =(alquilo C₀ - C₃)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ o -CN,
 cada R¹⁶ es -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R¹⁶ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo,
- 55 cada R¹⁵ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo,
 R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;
- 60 cada R²¹ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo,
 R²⁸ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁹R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;
- 65

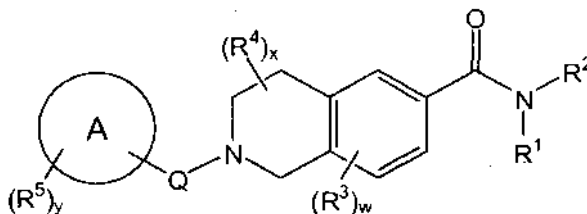
en el que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo $C_1 - C_2$), -(haloalquilo $C_1 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)-L-(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- NR^9 (alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)-O-(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)-C(O)-(alquilo $C_0 - C_2$) y -(alquilo $C_0 - C_2$)-S(O)₀₋₂-(alquilo $C_0 - C_2$),
 5 cada R^{60} es, de forma independiente, alquilo o heteroalquilo;
 cada R^{70} es, de forma independiente, H o R^{60} ; y
 cada R^{80} es, de forma independiente, R^{70} .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene la fórmula estructural



10

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene la fórmula estructural



15

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que Q es $-CH_2-$, un enlace simple, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-CH(CH_3)-$.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que el sistema de anillo que se denota mediante "A" es fenilo.

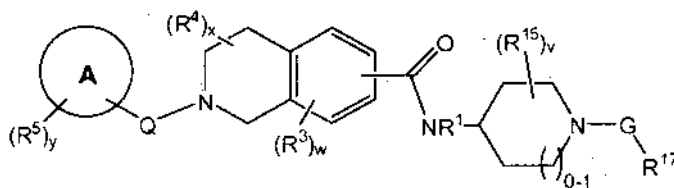
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que y es 0 o 1.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que w es 0.

25

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que x es 0.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, que tiene la fórmula estructural

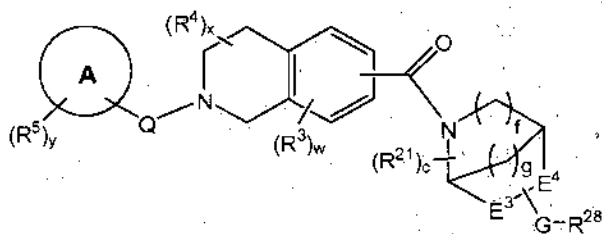


30

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que v es 0.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que R^1 es H.

35 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, que tiene la fórmula estructural



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que c es 0.
- 5 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en el que G es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en el que Q es un enlace simple o $-\text{CH}_2-$, y G es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$.
- 10 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es
- 15 N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-7-carboxamida;
 2-(4-fluorobencil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida;
 2-(4-fluorobencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolin-7-carboxamida;
 2-(4-cianobencil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida;
 2-(4-cianobencil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida;
 2-(4-cianobencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida;
 N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida;
 2-(4-fluorobencil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida; o
 20 2-(4-fluorobencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida.
18. Una composición farmacéutica que comprende:
- 25 por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17 o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, o una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 18 para su uso en un método para activar la ruta de AMPK en una célula.
- 30 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17 o una composición de acuerdo con la reivindicación 18 para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes de tipo II, la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular en un sujeto.