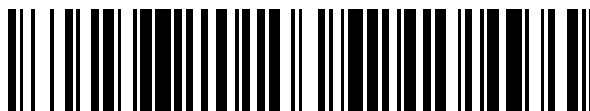


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 733**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2008 E 08848677 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2231600**

54 Título: **Compuestos de carboxamida, sulfonamida y amina para trastornos metabólicos**

30 Prioridad:

16.11.2007 US 988721 P

27.11.2007 US 990554 P

27.11.2007 US 990558 P

29.11.2007 US 991189 P

14.12.2007 US 13924 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2015

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

1180 VETERANS BOULEVARD

SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:

HONG, HUI;

XU, XIANG;

YU, JIAXIN;

SINGH, RAJINDER;

DARWISH, IHAB S. y

THOTA, SAMBAIAH

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 552 733 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, sulfonamida y amina para trastornos metabólicos

5 Antecedentes

Campo

La invención se refiere en general a compuestos y a composiciones farmacéuticas. También se desvelan en el presente documento métodos de uso de los compuestos y composiciones que los contienen. La invención se refiere más en particular a ciertos compuestos de carboxamida, sulfonamida y amina y a composiciones farmacéuticas de los mismos, que pueden ser para su uso en métodos de tratamiento y prevención de trastornos metabólicos tales como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular utilizando ciertos compuestos de carboxamida, de sulfonamida y de amina.

15 Antecedentes técnicos

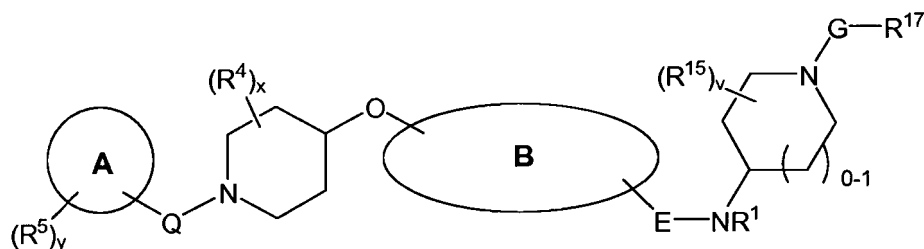
La adiponectina es una hormona proteica que se expresa y se secreta exclusivamente en el tejido adiposo y es la proteína adiposo-específica más abundante. Se ha implicado a la adiponectina en la modulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos en los tejidos sensibles a la insulina. Se han presentado niveles circulantes de adiponectina disminuidos en algunos estados resistentes a la insulina, tales como la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2 y también en pacientes que padecen arteriopatía coronaria, aterosclerosis e hipertensión. Los niveles de adiponectina se relacionan positivamente con la sensibilidad a la insulina, con los niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad) y con la eliminación de glucosa estimulada por insulina, e inversamente correlacionados con la adiposidad y con los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos. Los fármacos de tiazolidindiona, que mejoran la sensibilidad a la insulina a través de la activación del receptor- γ activado por proliferadores de peroxisomas, aumentan la producción de adiponectina endógena en seres humanos.

La adiponectina se une a sus receptores en el hígado y en el músculo esquelético y de este modo activa la vía de la proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK). Los receptores de adiponectina 1 y 2 son proteínas unidas a la membrana que se encuentran en el músculo esquelético y en el tejido hepático. Al ser una enzima multisustrato, la AMPK regula una variedad de procesos metabólicos, tales como el transporte de la glucosa, la glucólisis y el metabolismo de los lípidos. Actúa como un sensor de la homeostasis de la energía celular y se activa en respuesta a ciertas hormonas y a la contracción muscular, así como a las señales de estrés metabólico intracelulares tales como el ejercicio, la isquemia, la hipoxia y la privación de nutrientes. Una vez activada, la AMPK enciende vías catabólicas (tales como la oxidación de ácidos grasos y la glucólisis) y apaga vías que consumen ATP (tales como la lipogénesis). La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina mediante la estimulación directa de la captación de glucosa en los adipocitos y el músculo y mediante el aumento de la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo, lo que da como resultado niveles circulantes de ácidos grasos reducidos y contenidos en triglicéridos intracelulares reducidos. Además, la adiponectina disminuye la concentración de glucógeno mediante la reducción de la actividad de la glucógeno sintasa. La adiponectina además desempeña un papel protector contra la inflamación y la aterosclerosis. Suprime la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales vasculares y la producción de citocinas por los macrófagos, por tanto inhibe los procesos inflamatorios que se producen durante las primeras fases de la aterosclerosis. Lo que se necesita son compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos de utilización de los mismos para tratar patologías asociadas a los niveles circulantes de adiponectina, tales como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular.

El documento WO 2005/061442 desvela antagonistas de los receptores de opioides.

50 Sumario

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula estructural



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, en donde

"B" representa -(arilo o heteroarilo)- sustituido con R^3 y R^{14} ;

E es -C(O)-, -S(O)₂- o un enlace sencillo, con la condición de que cuando "B" sea fenilo, E no sea -C(O)-;

- R¹ es H, -(alquilo C₁-C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁-C₄);
 Q y G son cada uno independientemente un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂- o -S(O)₂-;
 v es 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada R¹⁵ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -
 5 (alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₃)-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;
 R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente 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;
 10 cada R³ está sustituido en un carbono benzo o pirido del sistema de anillo representado por "B" y se selecciona
 independientemente 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 o 3;
 cada R¹⁴ está sustituido en un carbono no-benzo, no-pirido del sistema de anillo representado por "B" y se
 15 selecciona independientemente de entre (alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-Ar, -(alquilo C₀-C₆)-Het,
 -(alquilo C₀-C₆)-Cak, -(alquilo C₀-C₆)-Hca, -(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;
 k es 0, 1 o 2;
 cada R⁴ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -
 20 (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, 1, 2, 3 o 4;
 el sistema de anillo representado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;
 cada R⁵ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -
 25 (alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -C(O)-Hca, -
 halógeno, -NO₂ y -CN; y
 y es 0, 1, 2, 3 o 4;
 en los que
 cada L se selecciona independientemente de entre -NR⁹C(O)O-, -OC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(O)S-, -
 30 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-,
 cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente 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-(C₀-C₆ alquilo), -(alquilo C₀-C₆)-C(O)-
 35 (alquilo C₀-C₆) y -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀-C₆),
 cada R⁹ se selecciona independientemente de entre -H, -(alquilo C₁-C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁-C₄),
 cada R¹⁶ se selecciona independientemente 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 opcionalmente dos R¹⁶ en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,
 40 cada Ar es un arilo opcionalmente sustituido,
 cada Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido,
 cada Cak es un cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y
 cada alquilo está opcionalmente sustituido,
 45 en los que los sustituyentes opcionales de los 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)O⁺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⁺, -
 50 NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
 los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono insaturados se seleccionan de entre -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)O⁺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, -
 55 NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -
 NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, y
 los sustituyentes opcionales en los 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)O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -
 60 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, -NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
 en donde
 cada R⁶⁰ es H, alquilo o heteroalquilo
 cada R⁷⁰ es H, alquilo o heteroalquilo
 65 cada R⁸⁰ es H, alquilo o heteroalquilo o, como alternativa, dos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que
 están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los

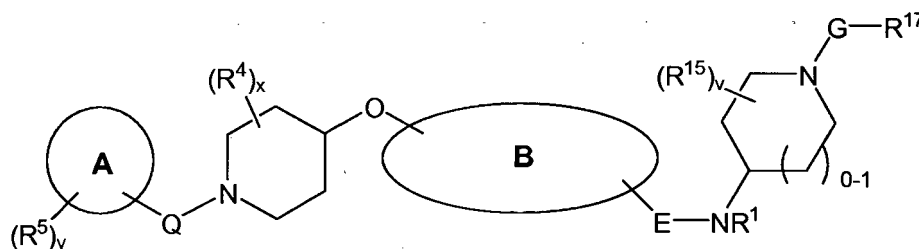
mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales el N puede tener -H o una sustitución -alquilo C₁-C₃.
cada M⁺ es un contraión con una sola carga positiva neta.

- 5 También se desvelan composiciones farmacéuticas en el presente documento. Los ejemplos de dichas composiciones incluyen aquellos que tienen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables; y un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido descritos anteriormente.

- 10 Otro aspecto de la presente divulgación incluye métodos para la modulación del metabolismo en los sujetos. Por consiguiente, también se desvelan métodos para el tratamiento de trastornos metabólicos utilizando los compuestos y composiciones farmacéuticas desvelados en el presente documento.

Descripción detallada

- 15 Un aspecto de la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula estructural:



- o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, en donde
- 20 "B" representa -(arilo o heteroarilo)- sustituido con w R³ y k R¹⁴;
E es -C(O)-, -S(O)₂- o un enlace sencillo, con la condición de que cuando "B" sea fenilo, E no sea -C(O)-;
R¹ es H, -(alquilo C₁-C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁-C₄);
Q y G son cada uno independientemente un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂- o -S(O)₂-; v es 0, 1, 2, 3 o 4;
cada R¹⁵ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -
25 (alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₃)-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;
R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -
30 (alquilo C₀-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;
cada R³ está sustituido en un carbono benzo o pirido del sistema de anillo representado por "B" y se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -
35 (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 o 3;
cada R¹⁴ está sustituido en un carbono no-benzo, no-pirido del sistema de anillo representado por "B" y se selecciona independientemente de entre (alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-Ar, -(alquilo C₀-C₆)-Het, -
40 (alquilo C₀-C₆)-Cak, -(alquilo C₀-C₆)-Hca, -(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;
k es 0, 1 o 2;
cada R⁴ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -
45 (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, 1, 2, 3 o 4;
el sistema de anillo representado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;
cada R⁵ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -
50 (alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -C(O)-Hca, -
halógeno, -NO₂ y -CN; y
y es 0, 1, 2, 3 o 4;
en los que
cada L se selecciona independientemente de entre -NR⁹C(O)O-, -OC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(O)S-, -
55 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-,
cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente 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-(C₀-C₆ alquilo), -(alquilo C₀-C₆)-C(O)-
60 (alquilo C₀-C₆) y -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀-C₆),
cada R⁹ se selecciona independientemente de entre -H, -(alquilo C₁-C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁-C₄),
cada R¹⁶ se selecciona independientemente 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 opcionalmente dos R¹⁶ en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,
 cada Ar es un arilo opcionalmente sustituido,
 cada Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido,
 cada Cak es un cicloalquilo opcionalmente sustituido,

5 cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y
 cada alquilo está opcionalmente sustituido,

en los que los sustituyentes opcionales de los 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)O⁻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,
 10 los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono insaturados se seleccionan de entre -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)O⁻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, y

los sustituyentes opcionales en los átomos de nitrógeno se seleccionan de entre -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -Sk⁷⁰, -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)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -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)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,
 20 en donde

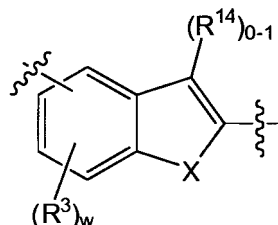
25 cada R⁶⁰ es H, alquilo o heteroalquilo
 cada R⁷⁰ es H, alquilo o heteroalquilo

cada R⁸⁰ es H, alquilo o heteroalquilo o, como alternativa, dos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, 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
 30 cuales el N puede tener -H o una sustitución -alquilo C₁-C₃.

cada M⁺ es un contraión con una sola carga positiva neta.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (I) desvelados en el presente documento, el sistema de anillo representado por "B" es

35

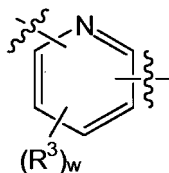


en el que X es O o S, y E es -C(O)-. En ciertas realizaciones de este tipo, un R¹⁴ puede estar sustituido en el carbono furano o tieno. En una realización de este tipo, R¹⁴ se selecciona de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, trifluorometilo), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo o cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, R¹⁴ se selecciona de entre -(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)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, -(alquilo C₁-C₂), -(haloalquilo C₁-C₂), -(alquilo C₂-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 C₂-C₂) y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. R¹⁴ puede ser, por ejemplo, halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano o -(alquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), -(haloalquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, trifluorometilo). En otras realizaciones, ningún R¹⁴ está sustituido en el carbono furano o tieno. En ciertas realizaciones, R¹⁴ es H o metilo; en otras, R¹⁴ es halo (por ejemplo, Cl). En otras realizaciones, ningún R¹⁴ está sustituido en el carbono furano o tieno.
 55

En una realización, X es O.

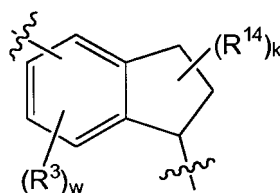
En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (I) desvelados en el presente documento, el

sistema de anillo representado por "B" es



5 y E es -C(O)- o -S(O)₂-.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (I) desvelados en el presente documento, el sistema de anillo representado por "B" es

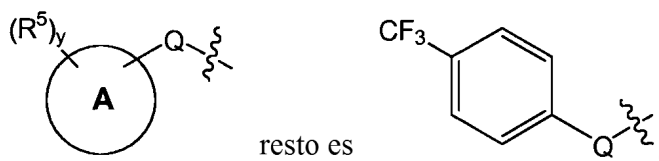


10

y E es un enlace sencillo. En una realización, k es 0. En otra realización, k es 1 o 2. En ciertas realizaciones, cada R¹⁴ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, trifluorometilo), -(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, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R¹⁴ se selecciona independientemente de entre -(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)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Cada R¹⁴ puede ser, por ejemplo, halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo) o -(haloalquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, trifluorometilo).

Q puede ser -S(O)₂ o -(alquilo C₀-C₃) en el que cada carbono del (alquilo C₀-C₃) está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o dos R¹⁶, en el que cada R¹⁶ se selecciona independientemente 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 opcionalmente dos R¹⁶ en el mismo carbono se combinan para formar un oxo. En ciertas realizaciones, cada R¹⁶ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, trifluorometilo), -(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 R¹⁶ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en compuestos particulares, cada R¹⁶ 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)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN y dos R¹⁶ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones, Q tiene a lo sumo un R¹⁶ o un oxo sustituido en el mismo. Q puede ser, por ejemplo, un -(alquilo C₀-C₃) no sustituido. En otras realizaciones, Q es un (alquilo C₁-C₃) cuya única sustitución tiene un solo grupo oxo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, Q es -CH₂-; un enlace sencillo; -S(O)₂-; -C(O)-; o -CH(CH₃)-

50 En ciertas realizaciones, el



por ejemplo, p-(trifluorometil)fenilo.

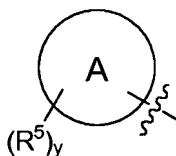
- 5 El número de sustituyentes en el sistema de anillo representado por "A", y, es 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, en algunas realizaciones, y es 0, 1, 2 o 3, por ejemplo 1. En una realización, y no es cero y al menos un R^5 es halo, ciano, - (haloalquilo C_1-C_4), -O-(haloalquilo C_1-C_4), -(alquilo C_1-C_4), -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), NO_2 o -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al grupo -C(O)-, y en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

- En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (I) desvelados en el presente documento, cada R^5 se selecciona independientemente de entre -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6) (por ejemplo, trifluorometilo), -(alquilo C_0-C_6)- $L-R^7$, -(alquilo C_0-C_6)- NR^8R^9 , -(alquilo C_0-C_6)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_6)-C(O) R^{10} , -(alquilo C_0-C_6)-S(O) $_{0-2}R^{10}$, -halógeno, - NO_2 y -CN, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente de entre H, -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6) (por ejemplo, trifluorometilo), -(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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido 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)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-C(O) R^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-S(O) $_{0-2}R^{10}$, -halógeno, - NO_2 y -CN, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En una realización de los compuestos de fórmula estructural (I) y es 0.

- En los compuestos desvelados en el presente documento, el sistema de anillo representado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico. En una realización, cuando el sistema de anillo "A" es fenilo, Q es un -(alquilo C_0-C_1)- opcionalmente sustituido con oxo y opcionalmente sustituido con uno o más R^{16} . Por ejemplo, Q puede ser un -(alquilo C_1)- cuya única sustitución tiene un solo oxo, o un -(alquilo C_0-C_1)- no sustituido. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, Q es - CH_2 -; un enlace sencillo; -S(O) $_2$ -; -C(O)-; o -CH(CH $_3$)-.

- Por ejemplo, en ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, el sistema de anillo representado por "A" es un fenilo. En una realización y es 1 y R^5 está unido al fenilo en *para* con respecto a 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), NO_2 y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al grupo -C(O)- y en los que ningún (alquilo C_0-C_4) o (alquilo C_1-C_4) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. R^5 puede ser, por ejemplo, -Cl, -F, ciano, -C(O)CH $_3$, -C(O)OH, -C(O)NH $_2$, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi. En otra realización, el resto



- es un 3,4-dihalofenilo.

- En otra realización de los compuestos de fórmula estructural (I) desvelados en el presente documento, el sistema de anillo representado por "A" es un heteroarilo monocíclico. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el sistema de anillo representado por "A" es un piridilo, un tienilo o un furanilo. En una realización, cuando el sistema de anillo "A" es heteroarilo, Q es un -(alquilo C_0-C_1)- opcionalmente sustituido con oxo y opcionalmente sustituido con uno o más R^{16} . Por ejemplo, Q puede ser un -(alquilo C_1)- cuya única sustitución tiene un solo oxo o un -(alquilo C_0-C_1)- no sustituido. En ciertas realizaciones, Q es - CH_2 -; un enlace sencillo; -S(O) $_2$ -; -C(O)-; o -CH(CH $_3$)-.

- En los compuestos desvelados 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 los compuestos desvelados en el presente documento los restos pirrolidinilo o piperidinilo unidos al átomo de N que tiene R¹ están sustituidos en sus posiciones 1. Por ejemplo, en una realización, el resto está sustituido en su posición 1 con -(alquilo C₀-C₁)-arilo o -(alquilo C₀-C₃)-heteroarilo, por ejemplo -(alquilo C₀-C₁ no sustituido)-arilo o -(alquilo C₀-C₃ no sustituido)-heteroarilo. Por ejemplo, en una realización particular, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un bencilo opcionalmente sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un bencilo sustituido con un grupo aceptor de electrones o con un piridinilmetilo opcionalmente sustituido con un grupo aceptor de electrones. Por ejemplo, el bencilo o el piridinilmetilo pueden estar sustituidos con un grupo aceptor de electrones seleccionado 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. En otras realizaciones, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un bencilo no sustituido o un fenilo no sustituido.

En otras realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento el radical pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un piridinilmetilo opcionalmente sustituido, un furanilmetilo opcionalmente sustituido o un tienilmetilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el resto pirrolidinilo o piperidinilo puede estar sustituido con un piridinilmetilo no sustituido, un furanilmetilo no sustituido o un tienilmetilo no sustituido.

En otras realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con -C(O)-O(alquilo C₀-C₆) o -S(O)₂-O(alquilo C₀-C₆).

En los compuestos de cualquiera de las invenciones, 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 al menos 1 y al 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. En ciertas realizaciones, un R³ está sustituido en el sistema de anillo "B" en una posición del anillo benzo o pirido en *meta* con respecto al oxígeno etéreo alicíclico.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, cada R³ se selecciona independientemente de entre - (alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, trifluorometilo), -(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 independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido 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 independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, w es al menos uno y al menos un R³ es -NR⁸R⁹. Por ejemplo, en una realización, w es 1. En ciertas realizaciones de este tipo, R³ está sustituido en el sistema de anillo "B" en una posición del anillo benzo o pirido en *meta* con respecto al oxígeno etéreo alicíclico.

En otras realizaciones de los compuestos de la invención, w es al menos uno y al 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 independientemente L, -O-, -S- o -NR⁹-. Por ejemplo, en una realización, w es 1. En ciertas realizaciones de este tipo, R³ está sustituido en el sistema de anillo "B" en una posición del anillo benzo o pirido en *meta* con respecto al oxígeno etéreo alicíclico. En una realización particular, R³ es -CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(O)-OCH₃.

En los compuestos de cualquiera de las invenciones desvelados en el presente documento, el número de sustituyentes en el anillo azacicloalquilo, x, es 0, 1, 2, 3 o 4. En una realización, x es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, x puede ser 0 o puede ser 1 o 2.

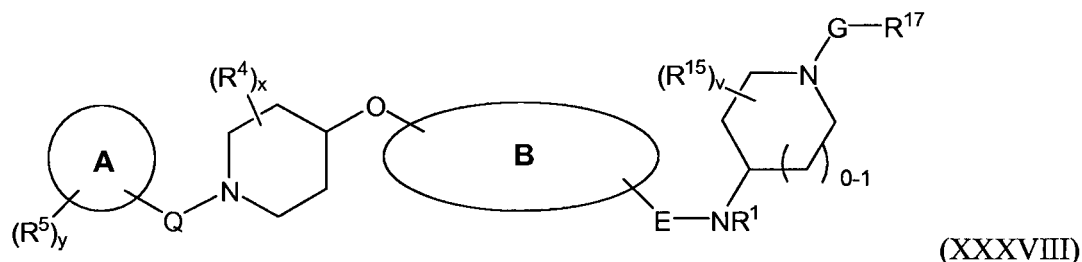
En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, dos R⁴ se combinan para formar un oxo. El oxo puede estar unido, por ejemplo, a la posición alfa con respecto al nitrógeno del anillo azacicloalquilo. En otras realizaciones, no se combinan dos R⁴ para formar un oxo.

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, cuando x es 4, no todos los cuatro restos de R⁴ son (alquilo C₁-C₆).

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, cada R⁴ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, trifluorometilo), -(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 independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido 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 independientemente de entre H, -(alquilo C₁-C₂), -(haloalquilo C₁-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-L-(alquilo C₀-C₂), (C₀-C₂ alquilo)-NR⁹(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-O-(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₀-C₂) y -(alquilo C₀-C₂ alquilo)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀-C₂) y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

Los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXXVIII):



en la que Q y G son cada uno independientemente un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂- o -S(O)₂-; v es 0, 1, 2, 3 o 4; cada R¹⁵ se selecciona independientemente 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)₀₋₂R¹⁰, -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 seleccionados independientemente 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)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN; y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. En una realización, Q es un enlace sencillo. En otra realización, Q es -CH₂-. En otras realizaciones, Q es -C(O)- o -S(O)₂-. En ciertas realizaciones, G es -CH₂-. En otras realizaciones, G es -C(O)- o -S(O)₂-. En otras realizaciones, G es -CH(CH₃)-. Por ejemplo, en una realización, Q es un enlace sencillo y G es -CH₂- o -C(O)-. Como se ha descrito anteriormente, en ciertas realizaciones, el sistema de anillo representado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico. En una realización, el sistema de anillo representado por "A" está sustituido con uno o más grupos aceptores de electrones. En otra realización, R¹⁷ está sustituido con uno o más grupos aceptores de electrones. En ciertas realizaciones, el sistema de anillo representado por "A", R¹⁷ o ambos no están sustituidos con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En los compuestos de fórmula estructural (XXXVIII) desvelados en el presente documento, v es 0, 1, 2, 3 o 4. En una realización, v es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, v puede ser 0, o puede ser 1 o 2.

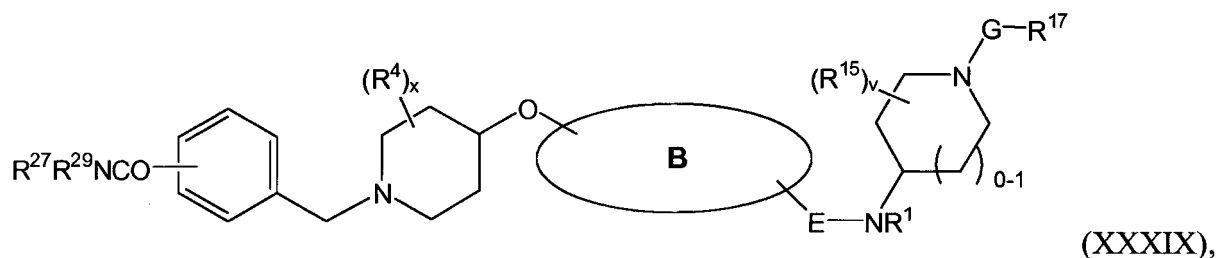
En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (XXXVIII) desvelados en el presente documento, dos R¹⁵ se combinan para formar un oxo. El oxo puede estar unido, por ejemplo, a la posición alfa con respecto al nitrógeno del anillo azacicloalquilo. En otras realizaciones, no se combinan dos R¹⁵ para formar un oxo.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (XXXVIII) desvelados en el presente documento, cuando v es 4, no todos los cuatro R¹⁵ son restos (alquilo C₁-C₆).

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (XXXVIII) desvelados en el presente documento, cada R¹⁵ se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆) (por ejemplo, trifluorometilo), -(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 R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, -(alquilo C₁-C₂), -(haloalquilo C₁-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-L-(alquilo C₀-C₂), (C₀-C₂ alquilo)-NR⁹(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-O-(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₀-C₂) y -(alquilo C₀-C₂ alquilo)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀-C₂) y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R¹⁵ 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 R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, -(alquilo C₁-C₂), -(haloalquilo C₁-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-L-(alquilo C₀-C₂), (C₀-C₂ alquilo)-NR⁹(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-O-(alquilo C₀-C₂), -(alquilo C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₀-C₂) y -(alquilo C₀-C₂ alquilo)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₀-C₂) y en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, un R¹⁵ es -C(O)NR⁹R⁷, que puede estar unido, por ejemplo, en una posición alfa con respecto al nitrógeno de la piperidina o en la posición unida al -N(R¹)-.

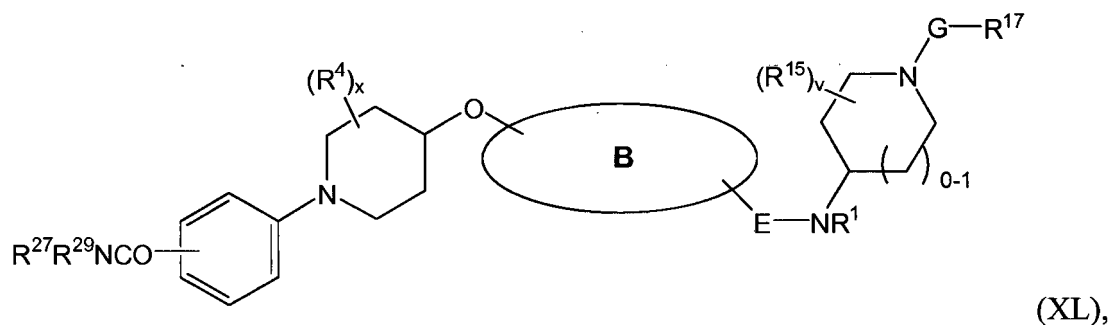
En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (XXXVIII) desvelados en el presente documento, R^{17} es un arilo o heteroarilo no sustituido. En otras realizaciones, el arilo o heteroarilo R^{17} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6) (por ejemplo, trifluorometilo), -(alquilo C_0-C_6)- $L-R^7$, -(alquilo C_0-C_6)- NR^9R^9 , -(alquilo C_0-C_6)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_6)- $C(O)R^{10}$, -(alquilo C_0-C_6)- $S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y $-CN$, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente de entre H, -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, el arilo o heteroarilo R^{17} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -(alquilo C_1-C_3), -(haloalquilo C_1-C_3), -(C_0-C_3 alquilo)- $L-R^7$, -(alquilo C_0-C_3)- NR^9R^9 , -(alquilo C_0-C_3)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_3)- $C(O)R^{10}$, -(alquilo C_0-C_3)- $S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y $-CN$, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente 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 ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones, R^{17} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de entre 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 . R^{17} puede estar sustituido, por ejemplo, con un sustituyente de este tipo o dos sustituyentes de este tipo.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXXIX):



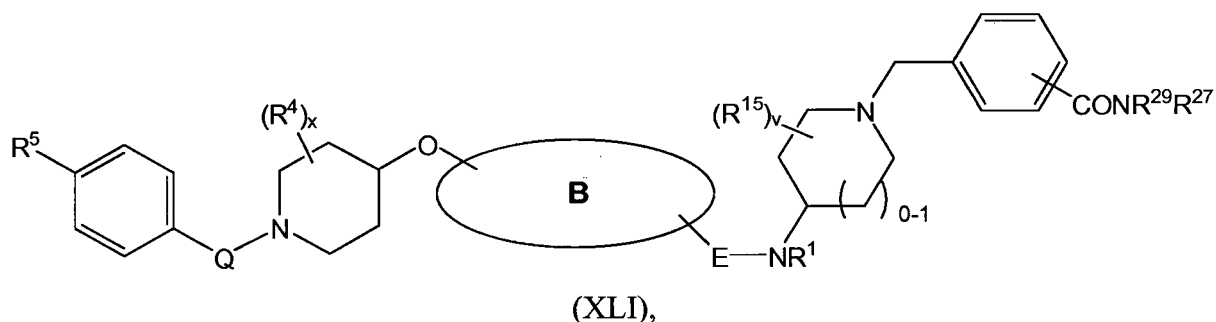
en la que R^{27} se selecciona de entre H y -(alquilo C_1-C_6) y R^{29} es -H, -(alquilo C_1-C_4) o - $CO-O$ -(alquilo C_1-C_4) en los que ningún (alquilo C_1-C_4) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y todas las demás variables son como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XL):



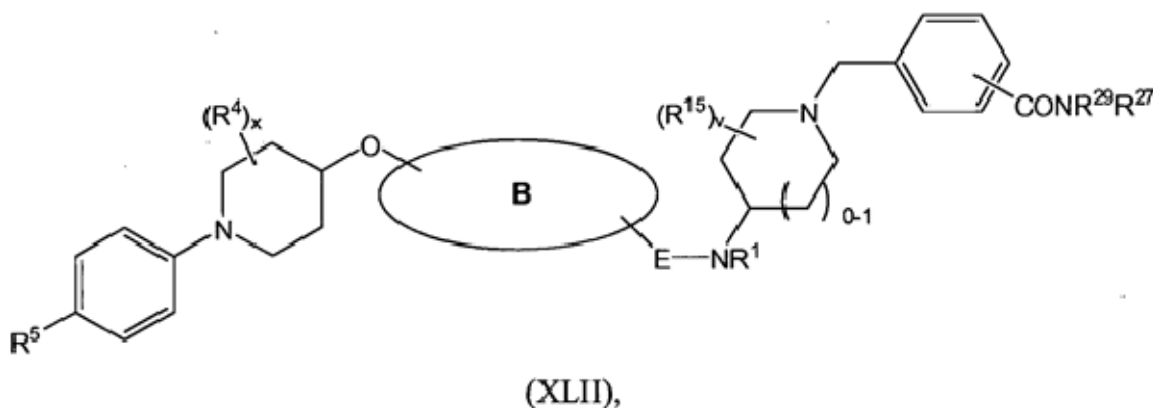
en la que R^{27} se selecciona de entre H y -(alquilo C_1-C_6) y R^{29} es -H, -(alquilo C_1-C_4) o - $CO-O$ -(alquilo C_1-C_4) en los que ningún (alquilo C_1-C_4) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y todas las demás variables son como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLI):



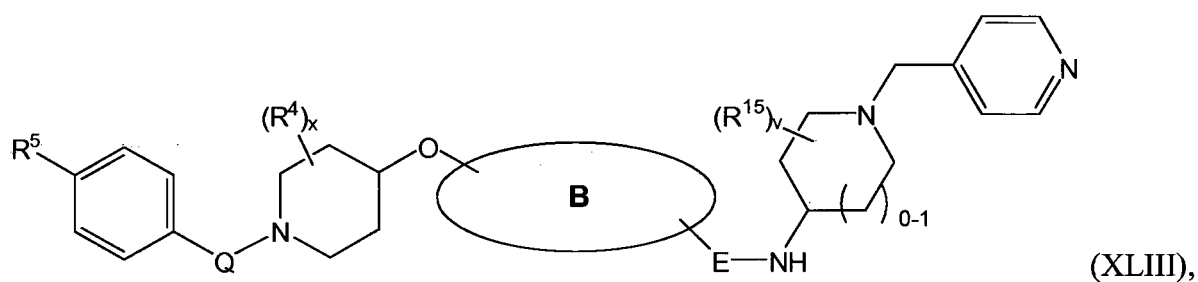
en la que R^{27} se selecciona de entre H y -(alquilo C₁-C₆) y R^{29} es -H, -(alquilo C₁-C₄) o -CO-O-(alquilo C₁-C₄) en los que ningún (alquilo C₁-C₄) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y todas las demás variables son como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLII):



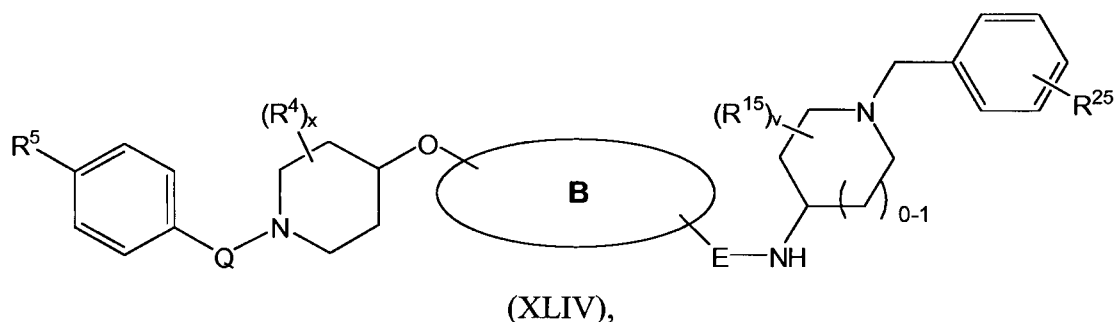
en la que R^{27} se selecciona de entre H y -(alquilo C₁-C₆) y R^{29} es -H, -(alquilo C₁-C₄) o -CO-O-(alquilo C₁-C₄) en los que ningún (alquilo C₁-C₄) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y todas las demás variables son como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLIII):



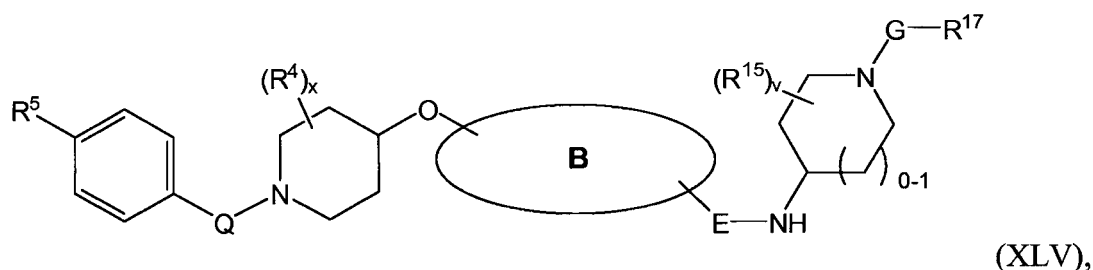
en la que todas las variables son como se han descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (I) y (XXXVIII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLIV):



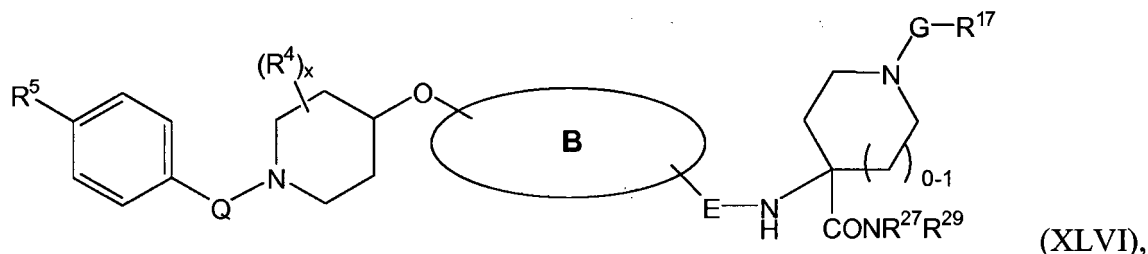
en la que R^{25} se selecciona de entre halo, ciano, -(haloalquilo C_1-C_4), -O-(haloalquilo C_1-C_4), -(alquilo C_1-C_4), -O-(alquilo C_1-C_4), -C(O)-(alquilo C_0-C_4), -C(O)O-(alquilo C_0-C_4), -C(O)N(alquilo C_0-C_4)(alquilo C_0-C_4) y NO_2 , en los que ningún alquilo o haloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y todas las otras variables son como se han descrito anteriormente. R^{25} puede ser, por ejemplo, -Cl, -F, ciano, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLV):



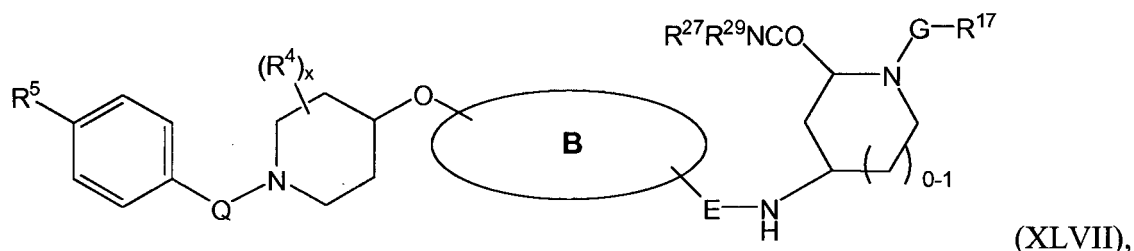
en la que G es -C(O)- o -S(O)₂- y todas las otras variables son como se han descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLVI):



en la que R^{27} se selecciona de entre H y -(alquilo C_1-C_6) y R^{29} es -H, -(alquilo C_1-C_4) o -CO-O-(alquilo C_1-C_4) en los que ningún (alquilo C_1-C_4) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y todas las demás variables son como se han descrito anteriormente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula estructural (XLVI) están presentes en forma de mezclas racémicas o mezclas escalémicas. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula estructural (XLVI) están presentes en una forma enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en forma de un estereoisómero sustancialmente puro.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLVII):

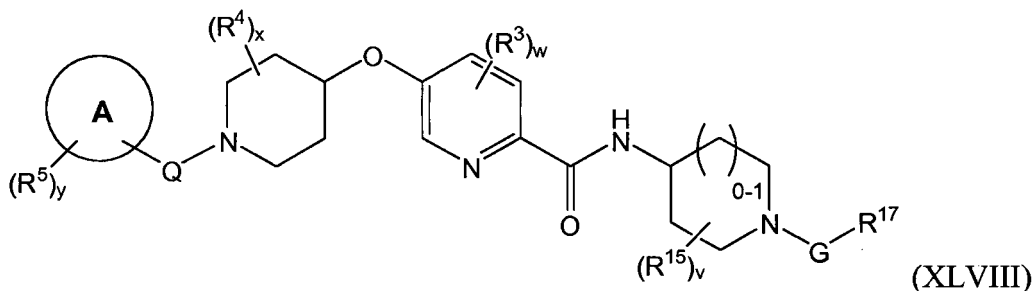


en la que R^{27} se selecciona de entre H y -(alquilo C_1-C_6) y R^{29} es -H, -(alquilo C_1-C_4) o -CO-O-(alquilo C_1-C_4) en los que ningún (alquilo C_1-C_4) está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o

heterocicloalquilo, y todas las otras variables son como se han descrito anteriormente.

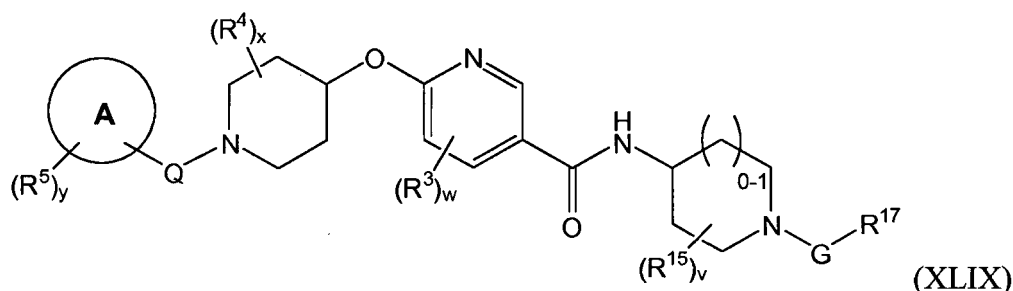
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula estructural (XLVII) están presentes en forma de mezclas racémicas o mezclas escalémicas. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula estructural (XLVII) están presentes en una forma enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en forma de un estereoisómero sustancialmente puro.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLVIII):



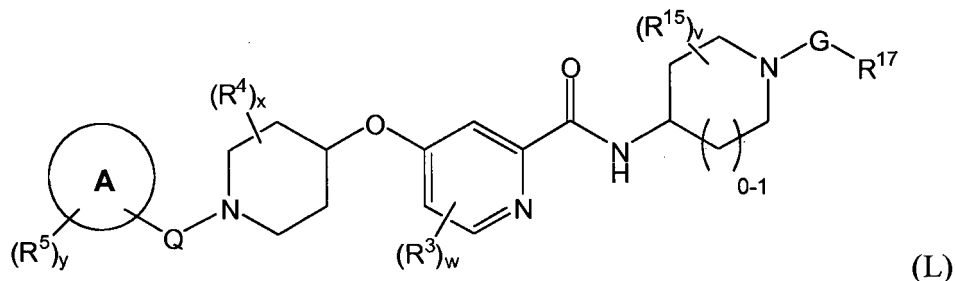
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLIX):



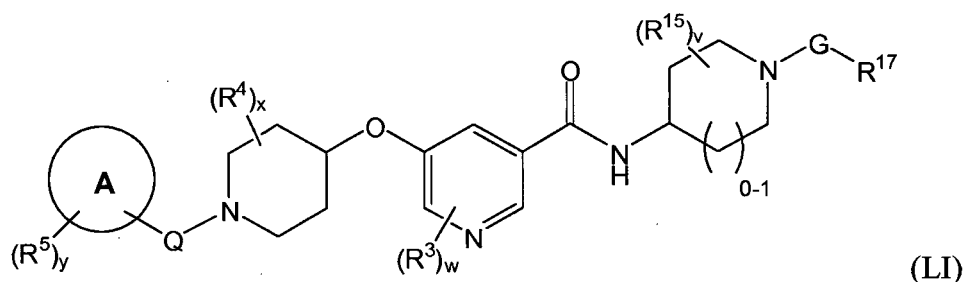
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (I) y (XXXVIII). R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (L):



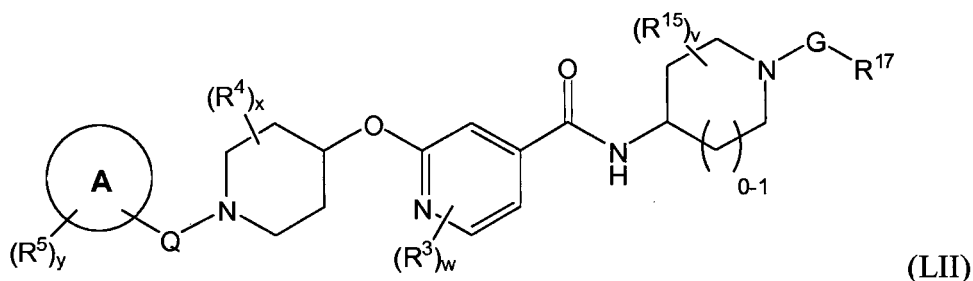
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LI):



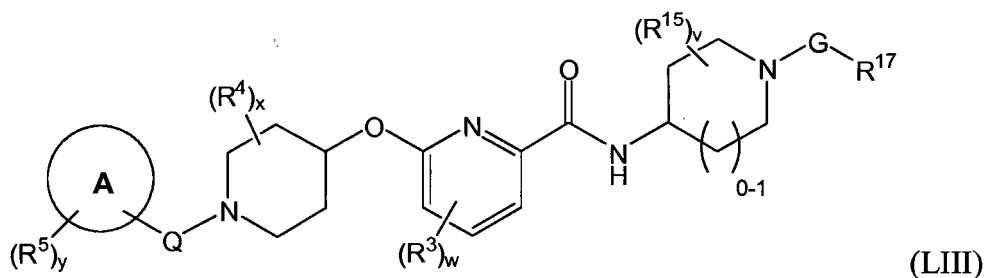
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LII):



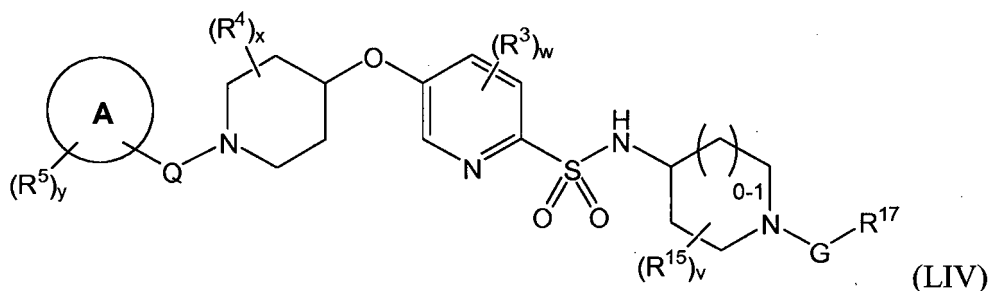
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LIII):



en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

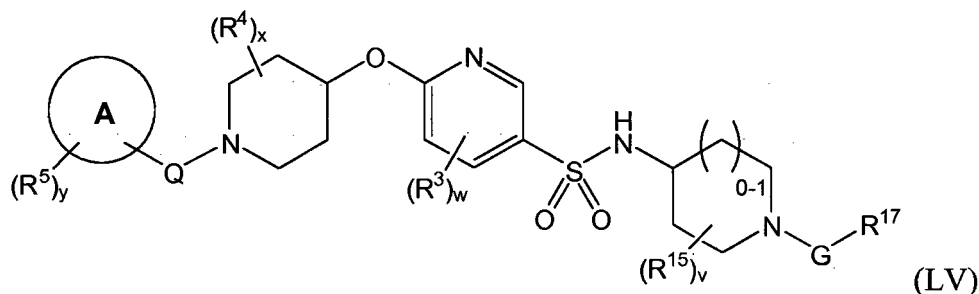
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LIV):



en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

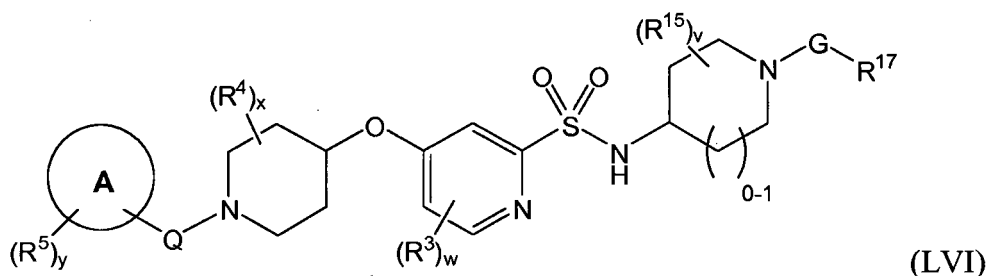
5

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LV):



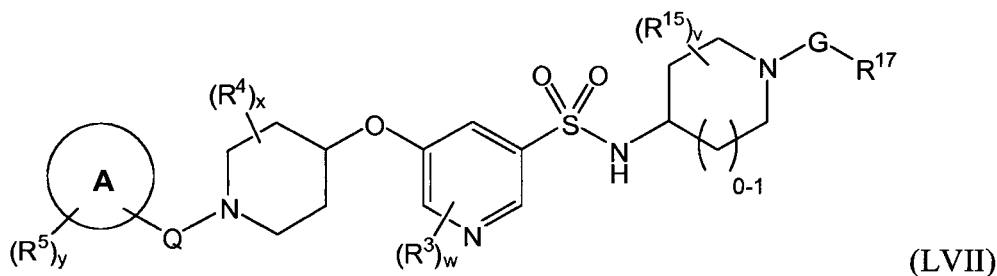
10 en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

15 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LVI):



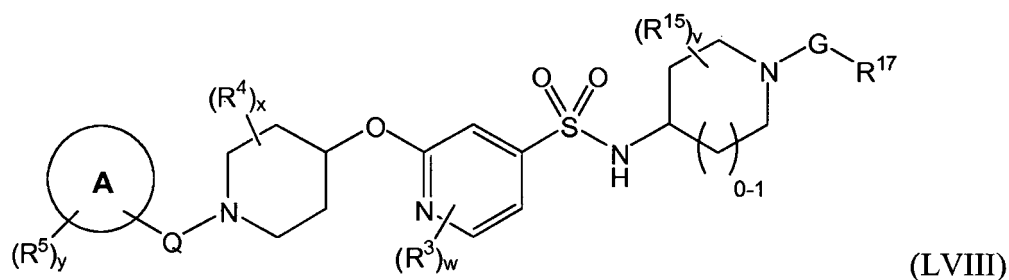
20 en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

25 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LVII):



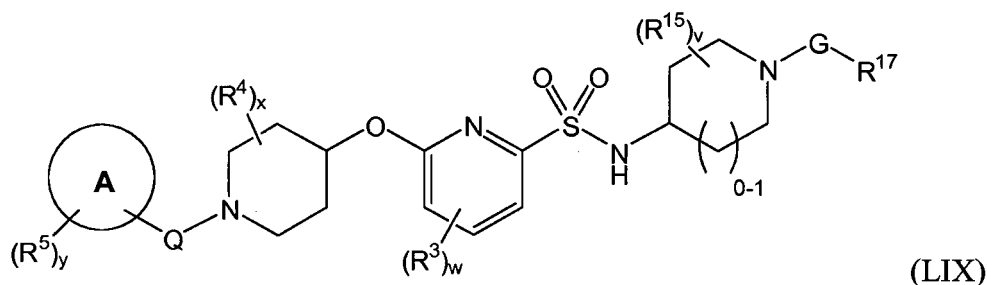
30 en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LVIII):



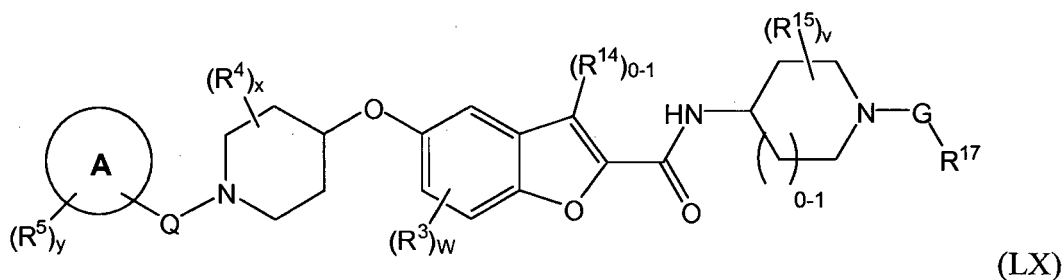
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LIX):



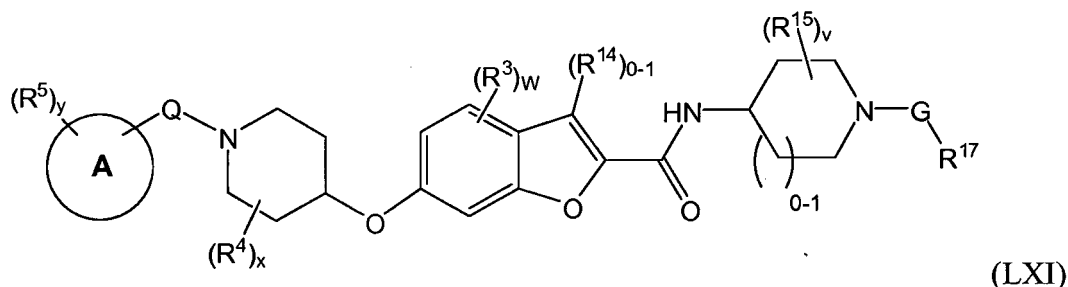
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LX):



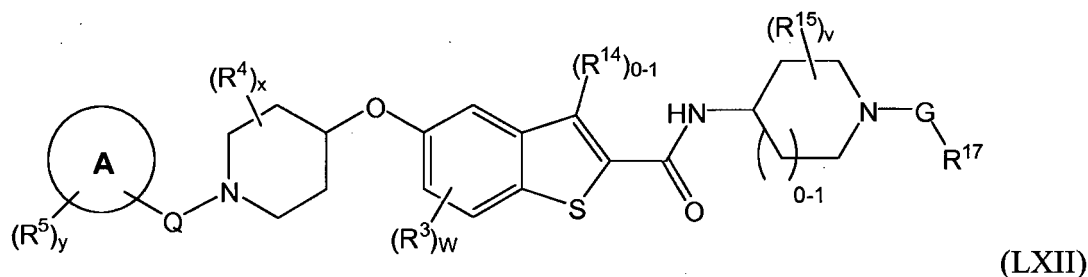
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII). En ciertas realizaciones, un R¹⁴ está sustituido en el carbono del furano. R¹⁴ puede ser, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en una realización R¹⁴ es halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), -(haloalquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, trifluorometilo). En otras realizaciones, ningún R¹⁴ está sustituido en el carbono del furano.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXI):



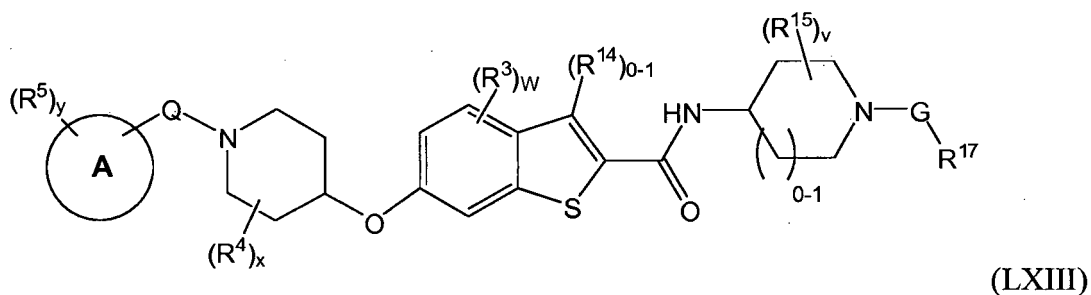
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII). En ciertas realizaciones, un R¹⁴ está sustituido en el carbono del furano. R¹⁴ puede ser, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en una realización R¹⁴ es halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), -(haloalquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, trifluorometilo). En otras realizaciones, ningún R¹⁴ está sustituido en el carbono del furano.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXII):



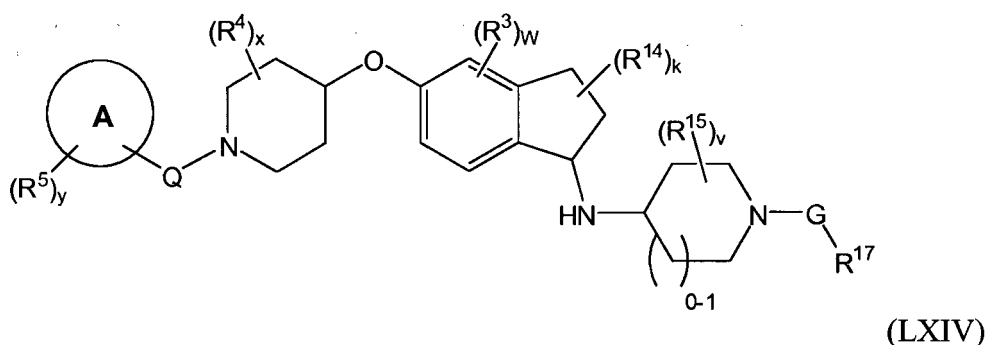
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII). En ciertas realizaciones, un R¹⁴ está sustituido en el carbono del tieno. R¹⁴ puede ser, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en una realización R¹⁴ es halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), -(haloalquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, trifluorometilo). En otras realizaciones, ningún R¹⁴ está sustituido en el carbono del tieno.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXIII):



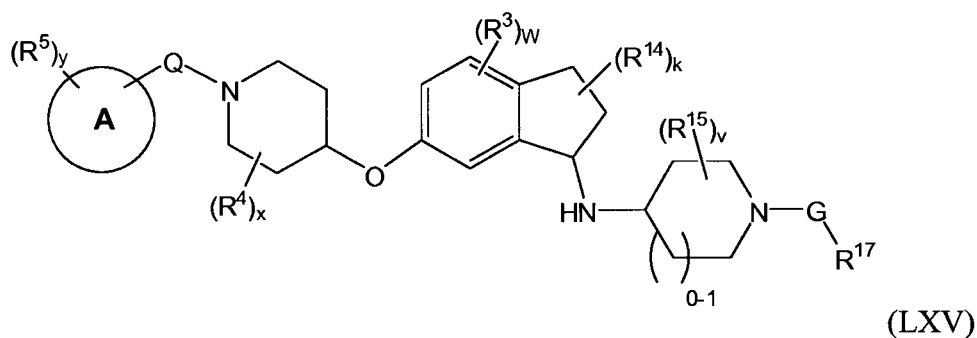
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII) y todas las demás variables se definen como se ha descrito anteriormente. R⁵, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII). En ciertas realizaciones, un R¹⁴ está sustituido en el carbono del tieno. R¹⁴ puede ser, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (I). Por ejemplo, en una realización R¹⁴ es halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), -(haloalquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, trifluorometilo). En otras realizaciones, ningún R¹⁴ está sustituido en el carbono del tieno.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXIV):



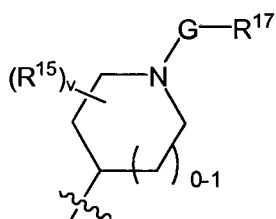
5 representado por "A" pueden definirse, por ejemplo, como se ha descrito con respecto a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXV):

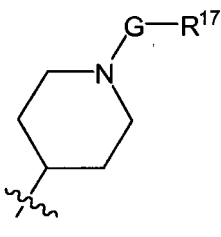


15 estructurales (XXXIX)-(XLVII).

En ciertas realizaciones de los compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXXVIII)-(LXV), el resto

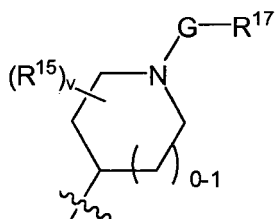


tiene la estructura

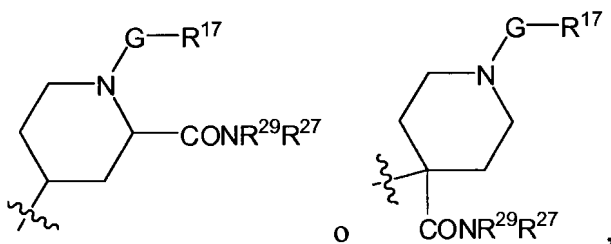


25 en la que G es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$. Por ejemplo, en una realización, G es $-\text{CH}_2-$. En otra realización, G es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$.

En otras realizaciones de los compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXXVIII)-(LXV), el resto



tiene la estructura

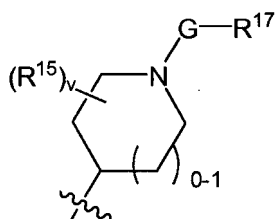


5

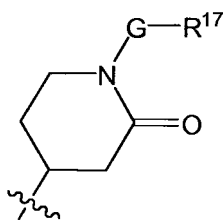
en la que G es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$. En dichas realizaciones, los compuestos de fórmula estructural (XLVII) pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o mezclas escalémicas, o en una forma enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en forma de un estereoisómero sustancialmente puro.

10

En otras realizaciones de los compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXXVIII)-(LXV), el resto



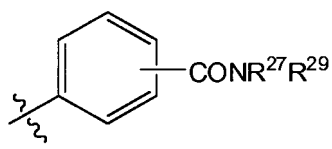
15 tiene la estructura



20

en la que G es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$.

En ciertas realizaciones de los compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXXVIII)-(LXV), el resto R^{17} tiene la estructura



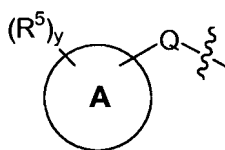
25

en la que R^{27} se selecciona de entre H y $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$ y R^{29} es $-\text{H}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ o $-\text{CO}-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ en los que ningún $(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

30

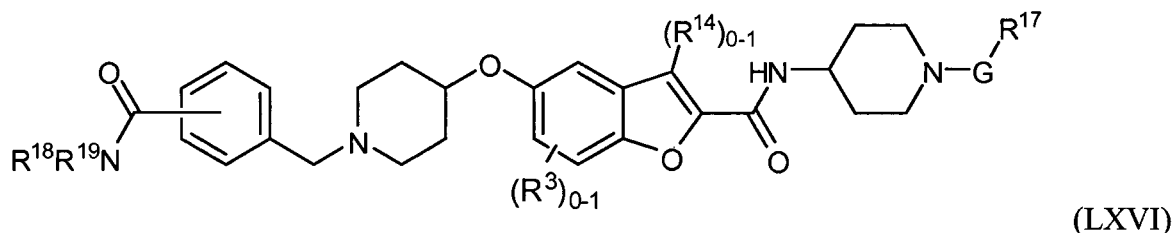
En ciertas realizaciones descritas anteriormente, cada R^{27} es $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3)$ y cada R^{29} es H, metilo o etilo.

En ciertas realizaciones de los compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXXVIII)-(LXV), el resto



es *p*-(trifluorometil)fenilo.

5 En una realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXVI):

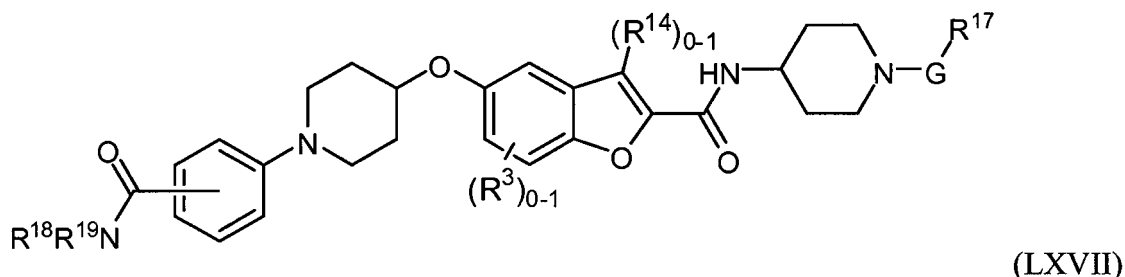


10 en la que G, R³ y R¹⁷ son como se han descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII); R¹⁸ es H o -(alquilo C₁-C₆) y R¹⁹ es -H, -(alquilo C₁-C₄) o -CO-O-(alquilo C₁-C₄) en los que ningún alquilo está sustituido por un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones, R¹⁸ es H o (alquilo C₁-C₄) y R¹⁹ es -H. En ciertas realizaciones, un R¹⁴ está sustituido en el carbono del furano. R¹⁴ puede ser, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en una realización R¹⁴ es halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), -(haloalquilo C₁-C₄) no sustituido (por ejemplo, trifluorometilo). En otras realizaciones, ningún R¹⁴ está sustituido en el carbono del furano.

15 En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (LXVI), w es 1 y R³ es -NR⁸R⁹. En ciertas realizaciones de este tipo, R³ está sustituido en una posición del anillo benzo o pirido en meta con respecto al oxígeno etéreo alicíclico.

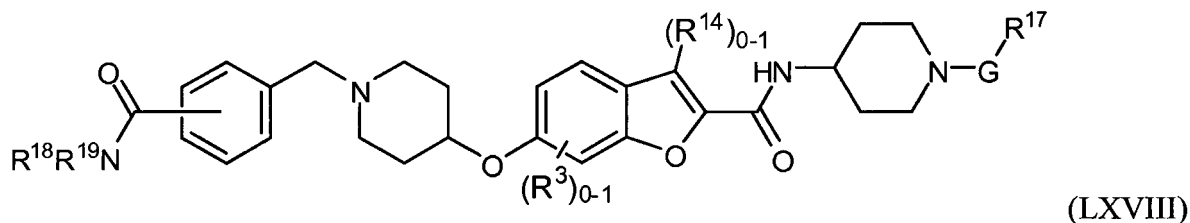
20 En otras realizaciones de los compuestos de fórmula estructural (LXVI), w es 1 y R³ es -(alquilo C₀-C₃)-Y¹-(alquilo C₁-C₃)-Y²-(alquilo C₀-C₃), en el que cada Y¹ e Y² es independientemente L, -O-, -S- o -NR⁹-. En ciertas realizaciones de este tipo, R³ está sustituido en una posición del anillo benzo o pirido en meta con respecto al oxígeno etéreo alicíclico.

25 En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXVII):



30 en la que R³ y R¹⁴ se definen como se ha descrito anteriormente; G y R¹⁷ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII); y R¹⁸ y R¹⁹ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXVI).

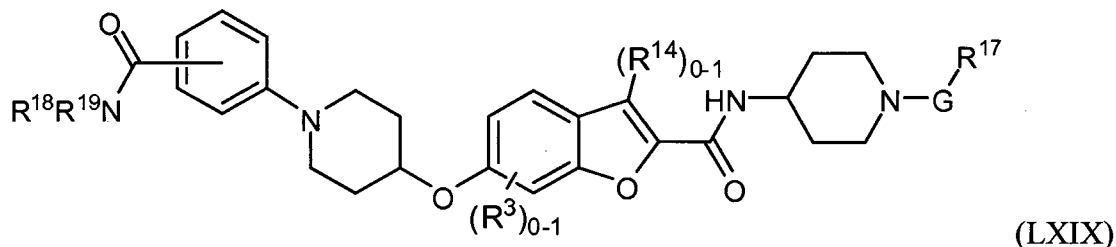
35 En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXVIII):



en la que R³ y R¹⁴ se definen como se ha descrito anteriormente; G y R¹⁷ se definen como se ha descrito

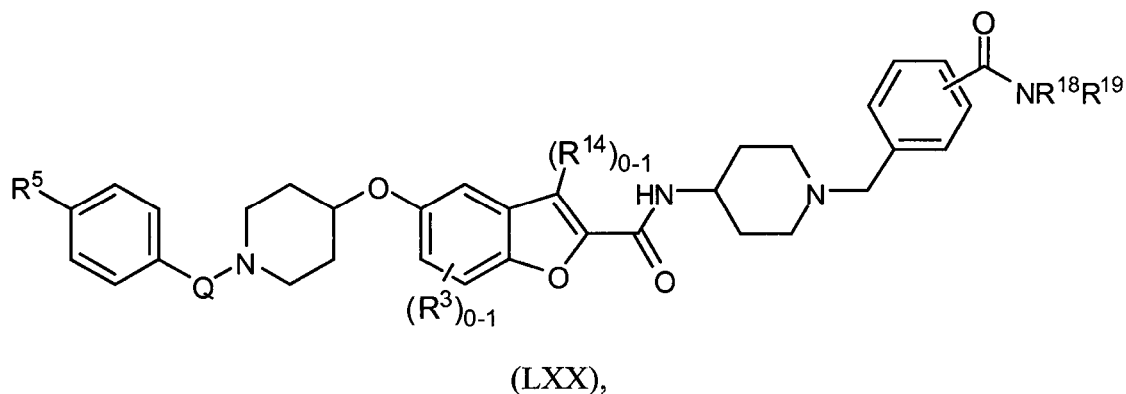
anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII); y R^{18} y R^{19} se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXVI).

En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXIX):



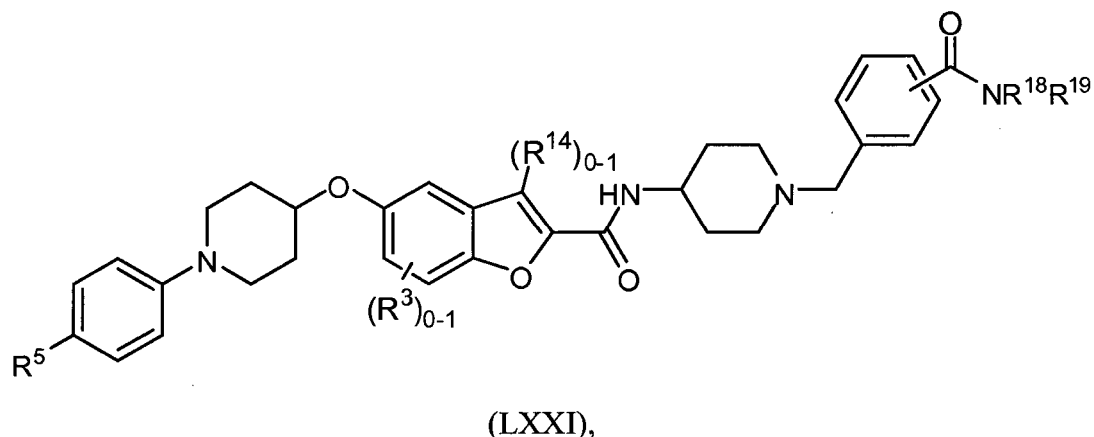
en la que R^3 y R^{14} se definen como se ha descrito anteriormente; G y R^{17} se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (XXXVIII); y R^{18} y R^{19} se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXVI).

En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXX):



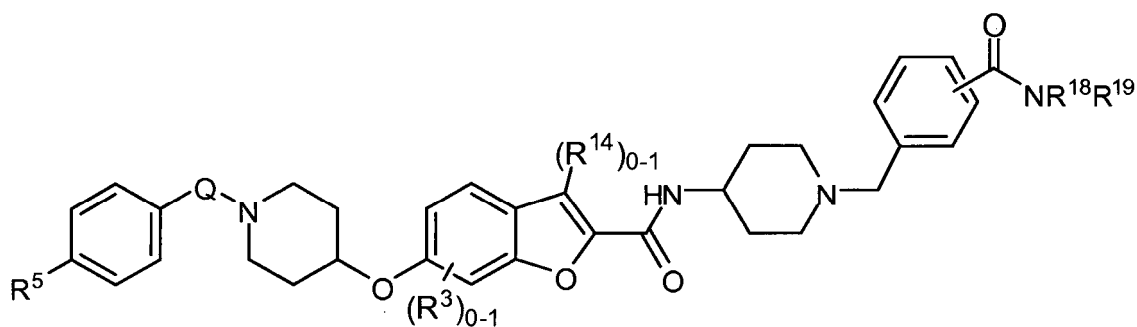
en la que Q, R^3 , R^5 y R^{14} se definen como se ha descrito anteriormente; y R^{18} y R^{19} se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXVI).

En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXI):



en la que R^3 , R^5 y R^{14} se definen como se ha descrito anteriormente; y R^{18} y R^{19} se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXVI).

En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXII):

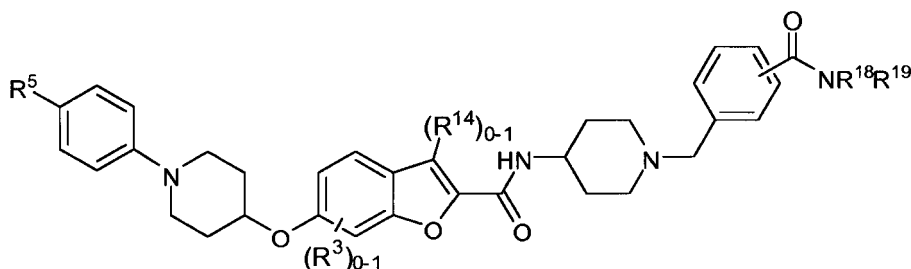


(LXXII),

en la que Q, R³, R⁵ y R¹⁴ se definen como se ha descrito anteriormente; y R¹⁸ y R¹⁹ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXVI).

5

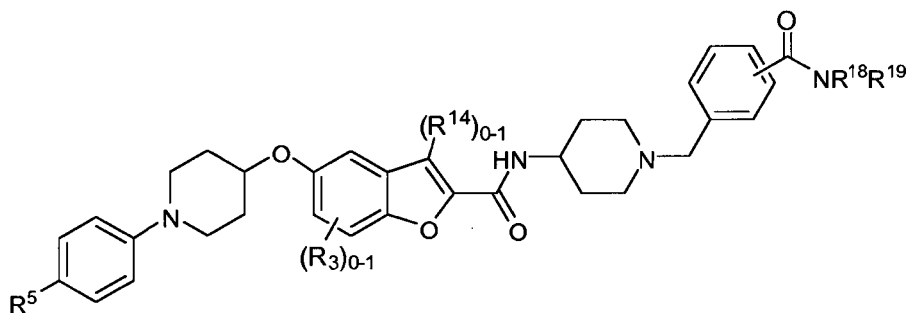
En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXIII):



(LXXIII),

10 en la que R³, R⁵ y R¹⁴ se definen como se ha descrito anteriormente; y R¹⁸ y R¹⁹ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXVI).

En otra realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXIV):

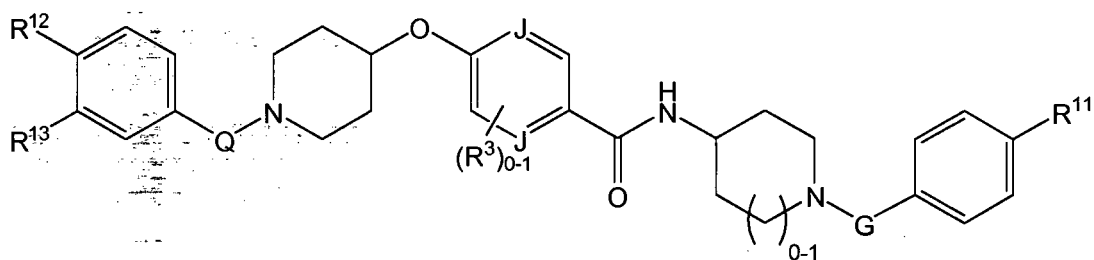


(LXXIV)

15

en la que R³, R⁵ y R¹⁴ se definen como se ha descrito anteriormente; y R¹⁸ y R¹⁹ se definen como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXVI).

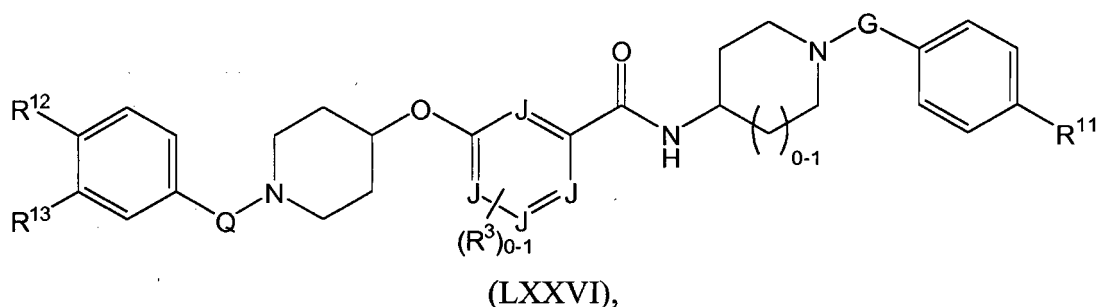
20 En una realización, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXV):



(LXXV),

en la que una J es N y la otra es CH; Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹¹ se selecciona 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; y R¹² y R¹³ son independientemente como se ha definido para R¹¹ o -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al grupo -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H.

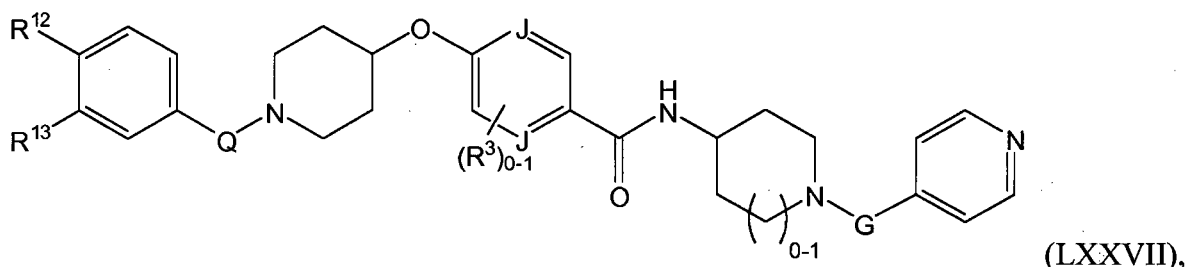
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXVI):



en la que una J es N y la otra es CH; Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (I) y (XXXVIII) (por ejemplo, ausente o halo); y R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido para la fórmula (LXXV).

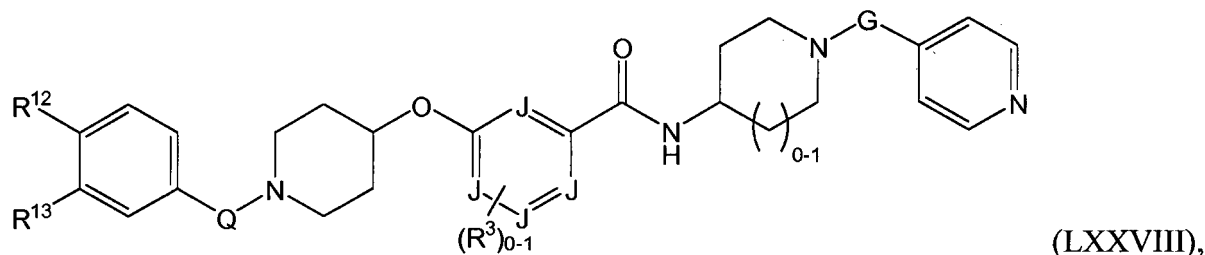
En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXVII):



en la que una J es N y la otra es CH; Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente 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), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

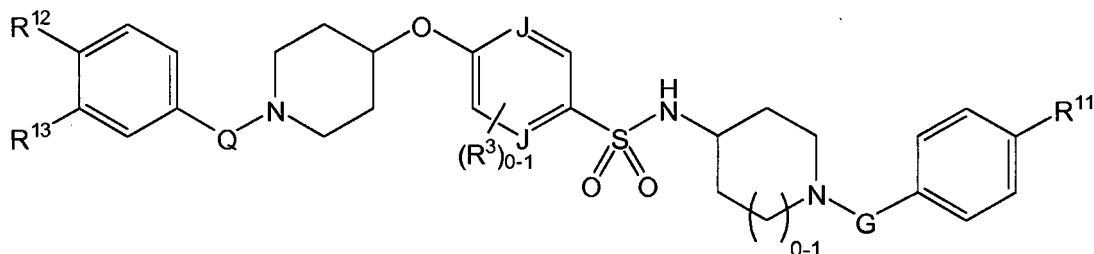
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXVIII):



en la que una J es N y las otras tres son CH; Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente 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), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

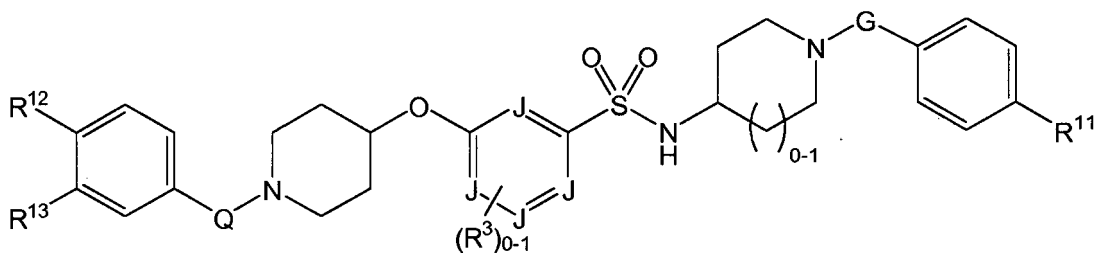
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXIX):



(LXXIX),

en la que una J es N y la otra es CH; Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); y R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido con respecto a la fórmula (LXXV). En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXX):

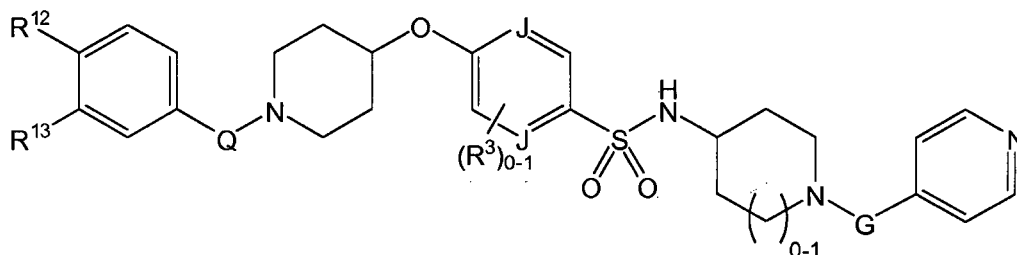


(LXXX),

en la que una J es N y las otras tres son CH; Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); y R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido con respecto a la fórmula (LXXV).

En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

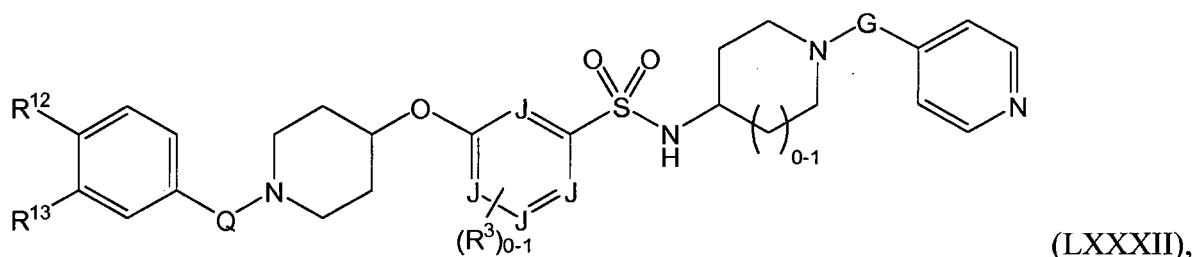
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la estructural fórmula (LXXXI):



(LXXXI),

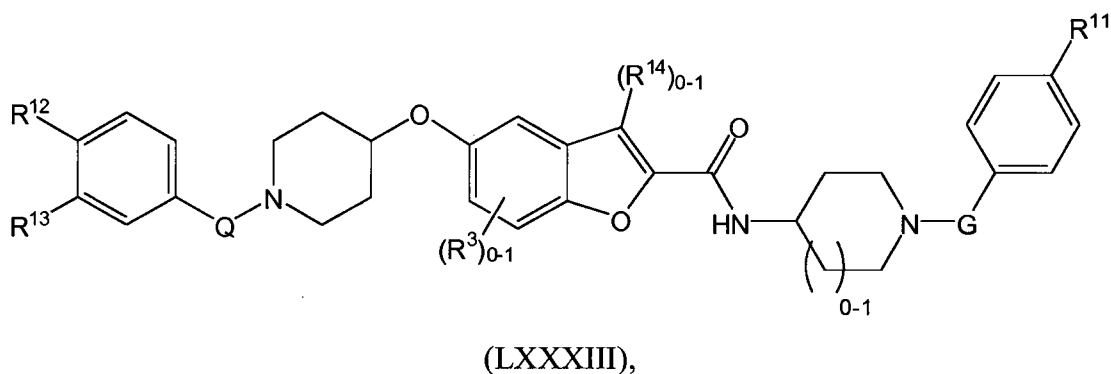
en la que una J es N y las otras tres son CH; Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁-C₄), -O-(haloalquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄), -O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₀-C₄), -C(O)O-(alquilo C₀-C₄), -C(O)N(alquilo C₀-C₄)(alquilo C₀-C₄), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXXII):



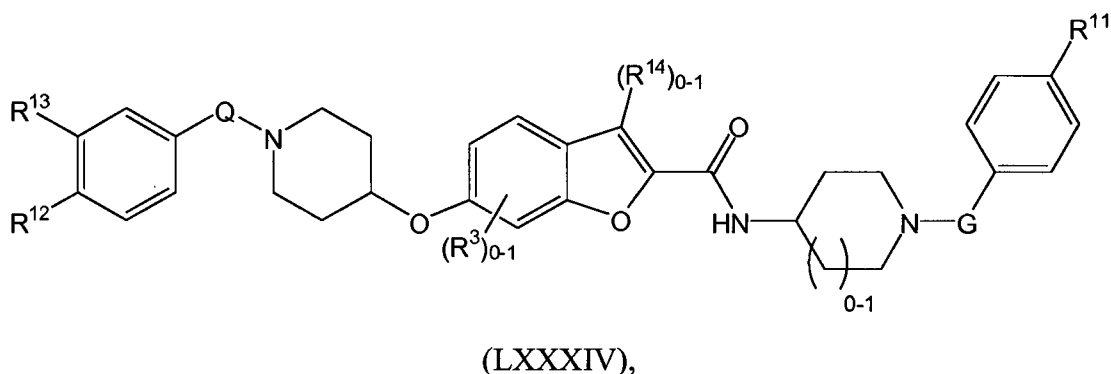
en la que una J es N y las otras tres son CH; Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁-C₄), -O-(haloalquilo C₁-C₄), -(alquilo C₁-C₄), -O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilo C₀-C₄), -C(O)O-(alquilo C₀-C₄), -C(O)N(alquilo C₀-C₄)(alquilo C₀-C₄), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXXIII):



en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹⁴ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido con respecto a la fórmula estructural (LXXV). En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H.

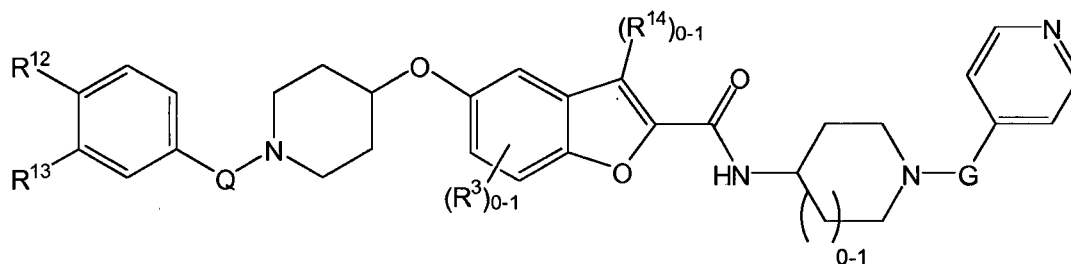
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXXIV):



en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹⁴ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido con respecto a la fórmula estructural (LXXV).

En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H.

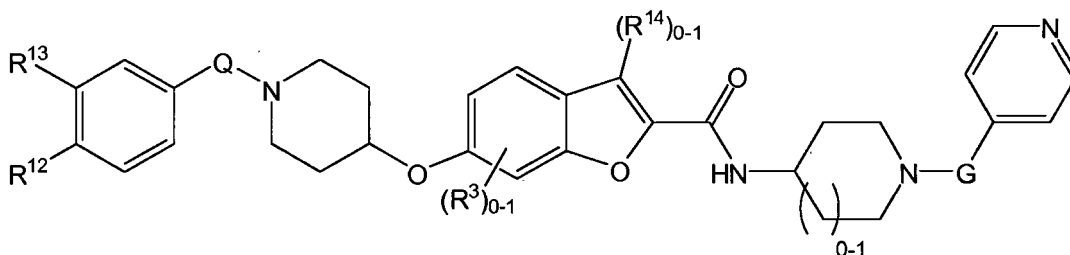
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXXV):



(LXXXV),

en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹⁴ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente 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), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

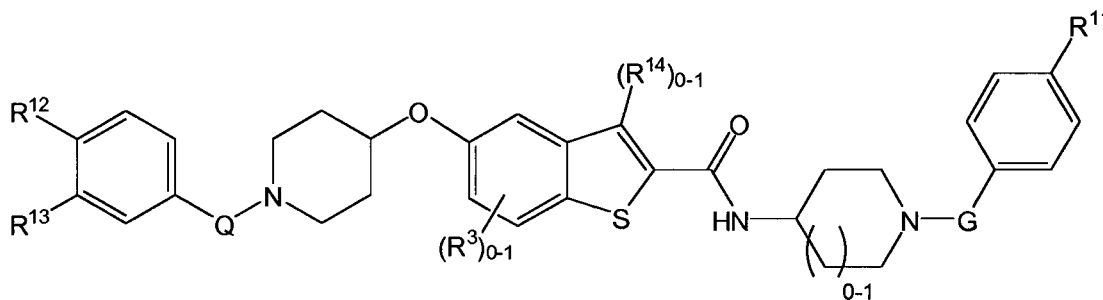
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXXVI):



(LXXXVI),

en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹⁴ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente 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), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

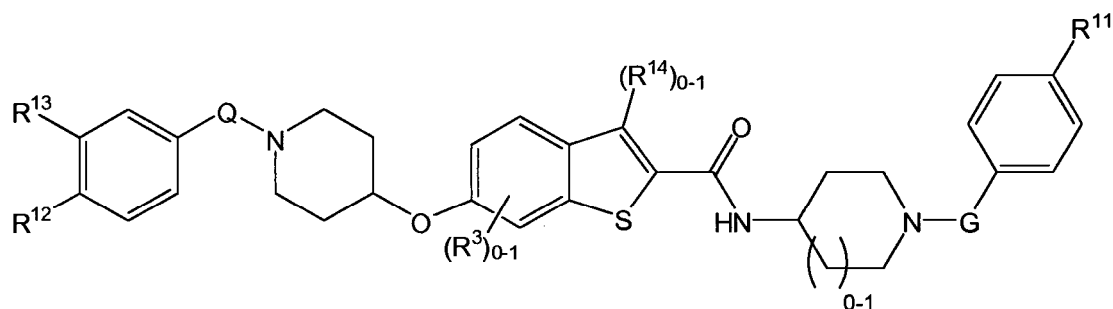
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXXVII):



(LXXXVII),

en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹⁴ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido con respecto a la fórmula estructural (LXXXV). En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H.

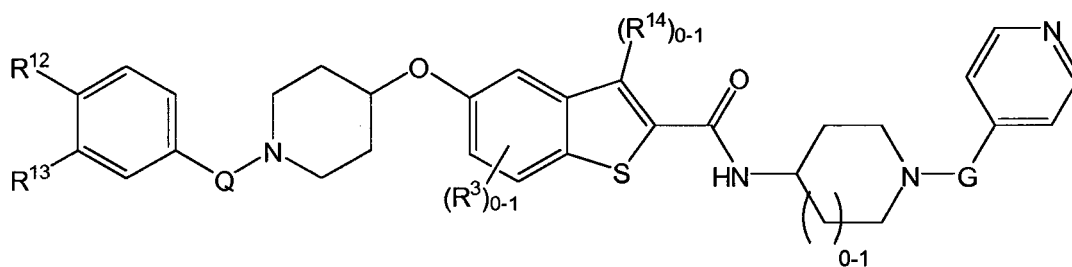
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXXVIII):



(LXXXVIII),

en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹⁴ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido con respecto a la fórmula estructural (LXXV). En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H.

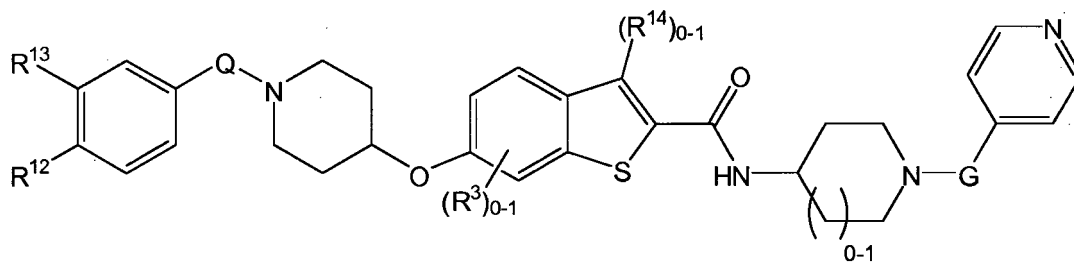
En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXXXIX):



(LXXXIX),

en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹⁴ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente 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), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R¹² y R¹³ no es H.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XC):

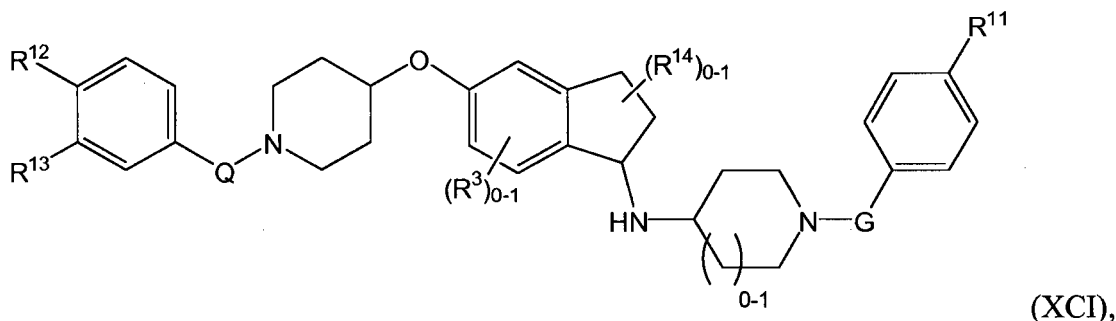


(XC),

en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R³ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R¹⁴ es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente 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), NO₂ y -C(O)-

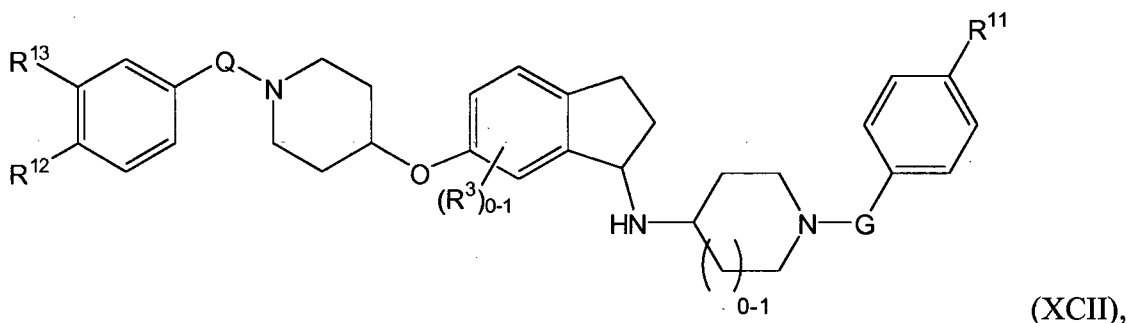
Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R^{12} y R^{13} no es H.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XCI):



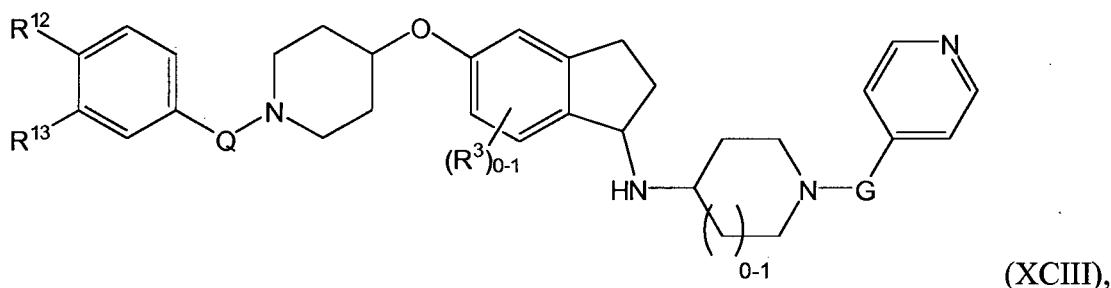
10 en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R^3 es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R^{14} es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXXV). En una realización particular de este tipo, al menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H.

15 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XCII):



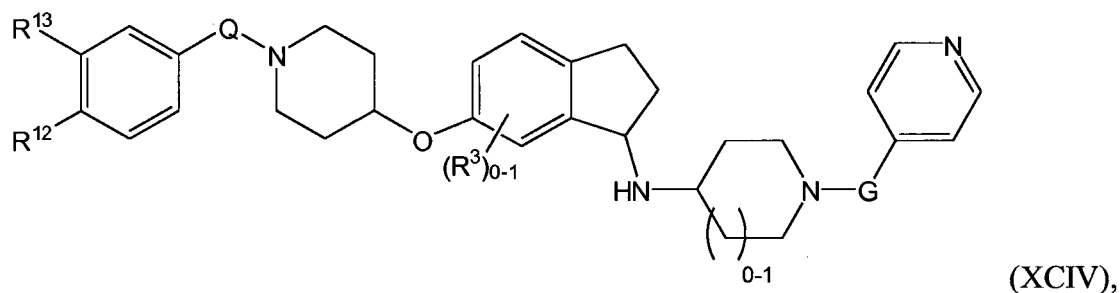
20 en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R^3 es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R^{14} es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula estructural (LXXV). En una realización particular de este tipo, al menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H.

En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XCIII):



25 en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; G es CH₂ o C(O); R^3 es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R^{14} es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente 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), NO₂ y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al -C(O)-, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula estructural (XCIV):



en la que Q es $-\text{CH}_2-$ o un enlace sencillo; G es CH_2 o $\text{C}(\text{O})$; R^3 es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente o halo); R^{14} es como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de entre H, halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_0-\text{C}_4)$, NO_2 y $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que ningún alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización particular de este tipo, al menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H.

Los ejemplos de los compuestos de acuerdo con la fórmula estructural (I) incluyen aquellos enumerados en la Tabla 1. Estos compuestos pueden hacerse de acuerdo a los esquemas generales que se describen a continuación, por ejemplo utilizando un procedimiento análogo a aquellos que se describen a continuación en los Ejemplos.

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
1	5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)picolinamida	
2	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	
3	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	
4	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	
5	N-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	
6	N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	

Tabla 1	
Nº	Nombre
7	4-((4-(5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)picolinamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo
8	4-((4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo
10	N-(1-(píridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)nicotinamida
11	N-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)nicotinamida

Estructura

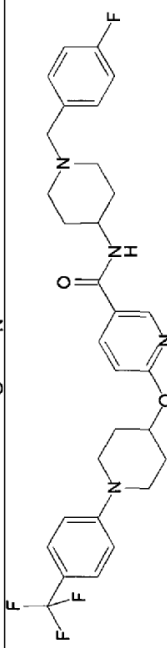
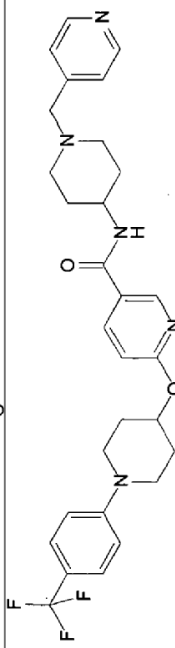
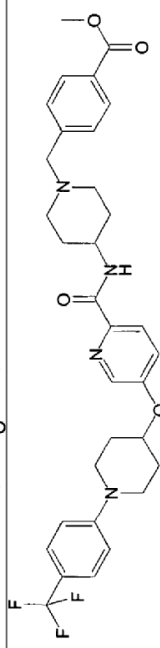
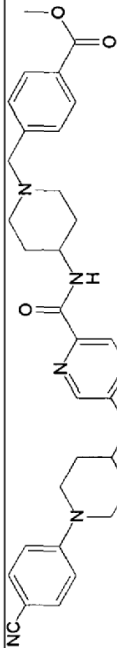


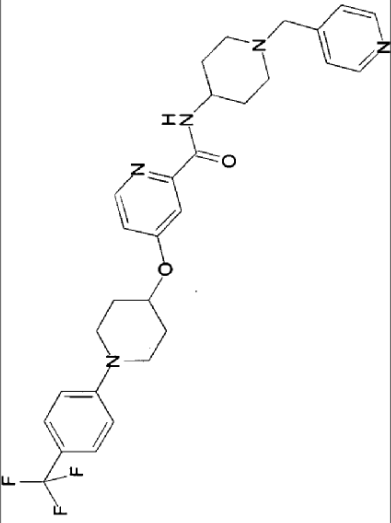
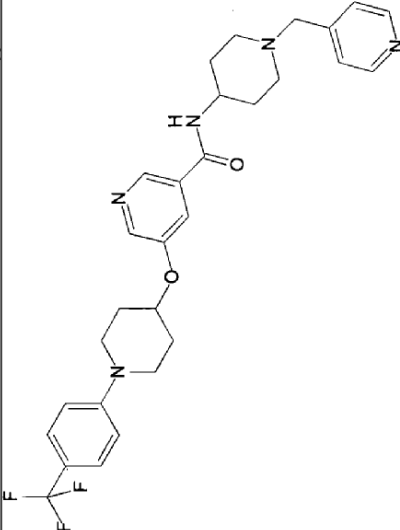
Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
13	<i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	
14	<i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)nicotinamida	

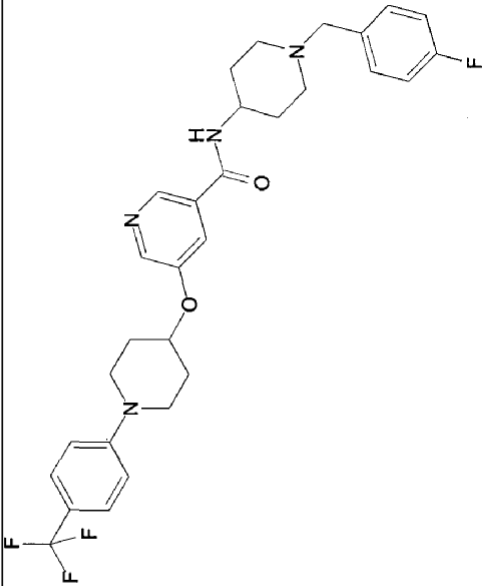
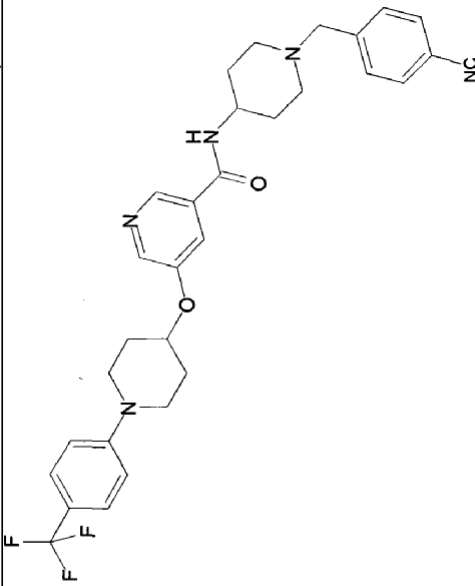
Tabla 1	
Nº	Nombre
16	<i>N</i> -(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)nicotinamida
	
17	<i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)nicotinamida
	

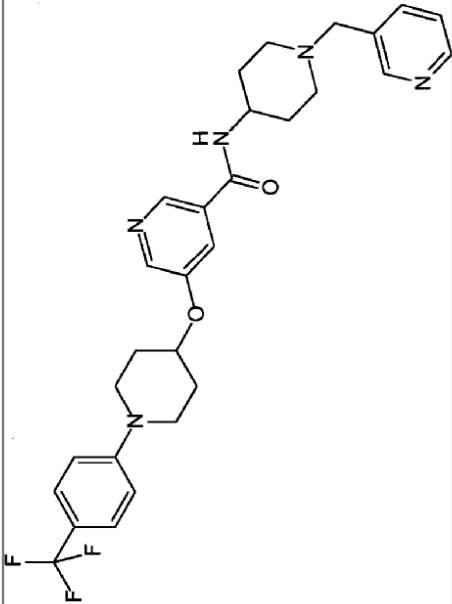
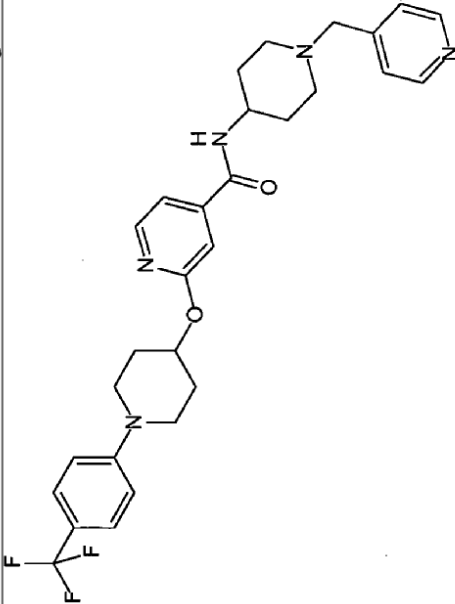
Tabla 1	
Nº	Nombre
18	N-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)nicotinamida
	
20	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)isonicotinamida
	

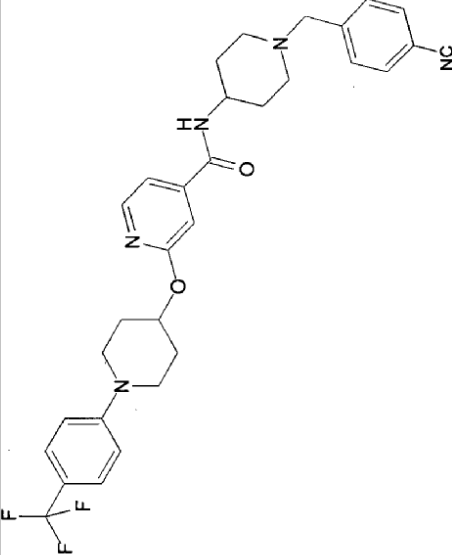
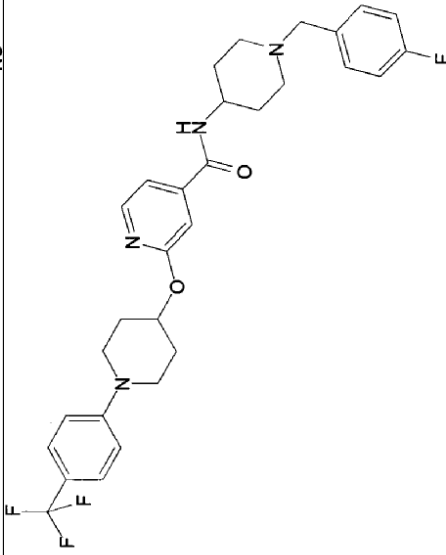
Tabla 1	
Nº	Nombre
21	<i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)isonicotinamida
	
22	<i>N</i> -(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)isonicotinamida
	

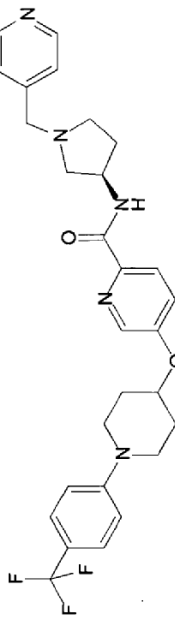
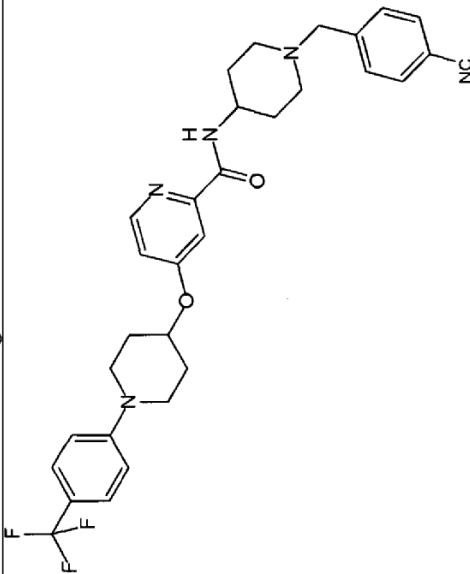
Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
25	(R)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)pirolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	
28	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	

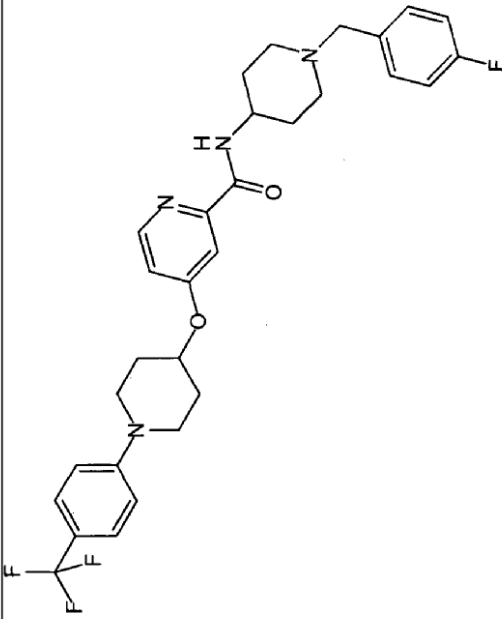
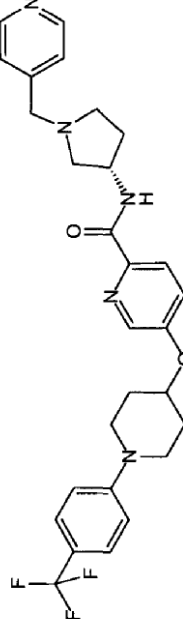
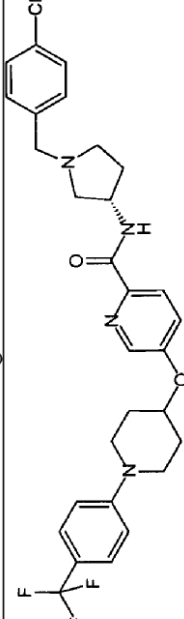
Tabla 1	
Nº	Nombre
29	<i>N</i> -(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
	
30	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
	
31	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(4-cianobencil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
	

Tabla 1	
Nº	Nombre
32	(S)-N-(1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
33	(R)-N-(1-(4-cianobencil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
34	(R)-N-(1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
35	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)nicotinamida
37	N-(1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
Estructura	

Tabla 1	
Nº	Nombre
38	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
39	N-(1-(4-(dimetilamino)bencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
43	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
44	N-(1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida
46	Ácido 4-((4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)nicotinamido)piperidin-1-il)metil)benzoico

Estructura

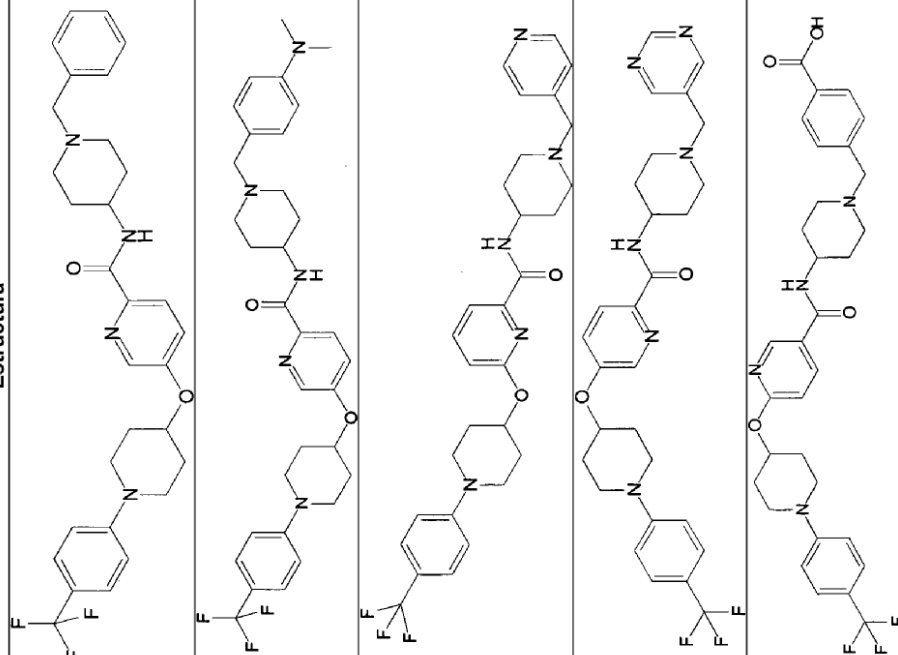


Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
48	N-(1-(1H-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	
49	Compuesto Comparativo 3-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamido)propilcarbarnato de <i>terc</i> -butilo	
50	Compuesto Comparativo N-(3-(piridin-4-ilmetilamino)propil)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida	
51	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida	
52	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida	
53	6-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)piridin-3-sulfonamida	

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
56	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida	
57	N-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida	
58	N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida	
59	N-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida	
60	N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida	

Tabla 1		
N°	Nombre	Estructura
63	N-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
64	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
65	3-metil-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
66	<i>N</i> -(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
67	<i>N</i> -(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
68	3-metil- <i>N</i> -(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
69	3-metil- <i>N</i> -(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
70	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
71	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
72	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
73	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
74	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
75	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
76	<i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
77	5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
78	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
79	5-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
80	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
87	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
88	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	

Tabla 1		Estructura	
Nº	Nombre		
89	<i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida		
90	<i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida		
91	<i>N</i> -(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida		
92	<i>N</i> -(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida		
93	<i>N</i> -(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida		

Tabla 1	
Nº	Nombre
Estructura	
94	N-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida
95	N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida
96	N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida
97	N-(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida
98	N-(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
99	<i>N</i> -(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
100	<i>N</i> -(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
101	<i>N</i> -(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
104	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
105	<i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida, sal de formiato	

Tabla 1	
N°	Nombre
106	N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida
107	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-N-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida
108	N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida
109	N-metil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida

Estructura

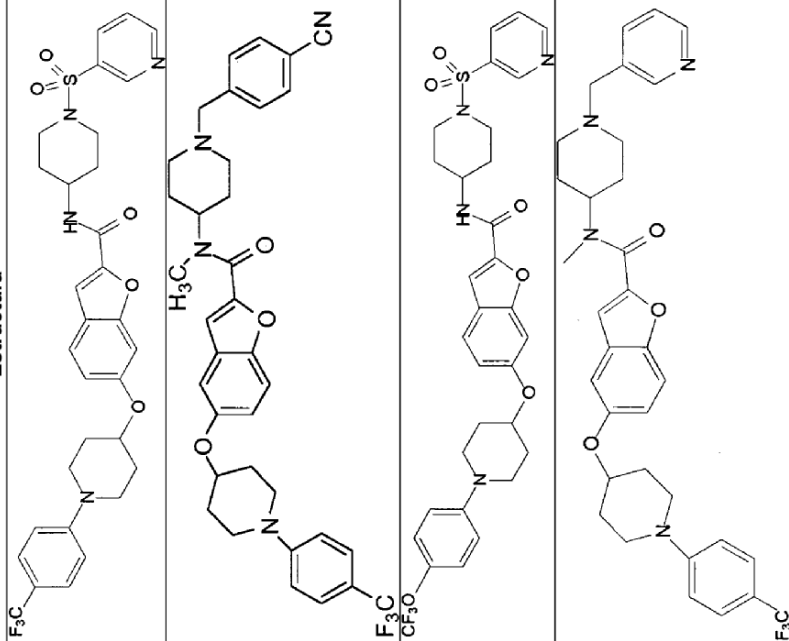


Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
110	<i>N</i> -(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)- <i>N</i> -metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
111	<i>N</i> -(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)- <i>N</i> -metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
112	<i>N</i> -(1-isonicotinol)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
114	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
115	<i>N</i> -(1-isonicotinol)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	

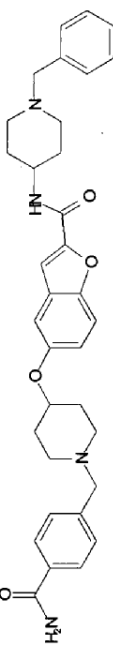
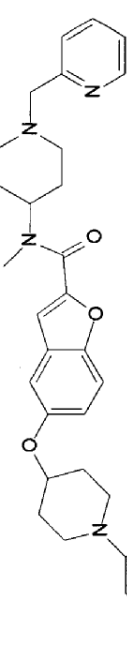
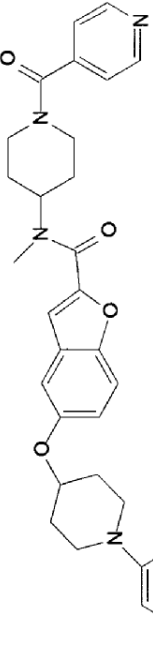
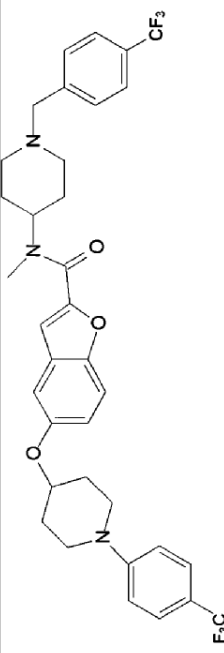
Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
116	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
117	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-(píridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
118	<i>N</i> -(1-isonicotinilpiperidin-4-il)- <i>N</i> -metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
119	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
122	(R)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
123	(R)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
124	(R)-N-(1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
125	(R)-N-(1-isonicotinilpirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
126	(R)-N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	
129	(S)-5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida	

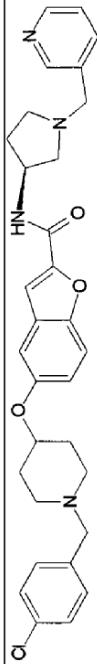
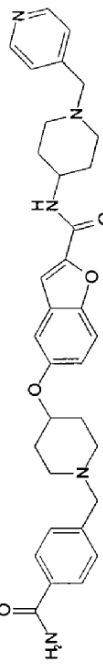
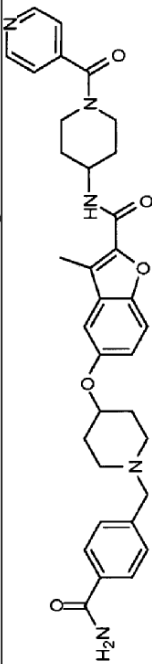
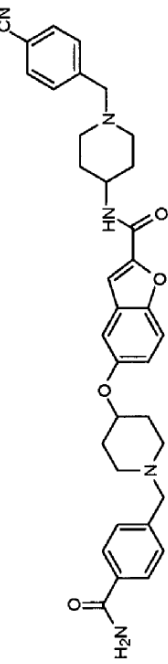
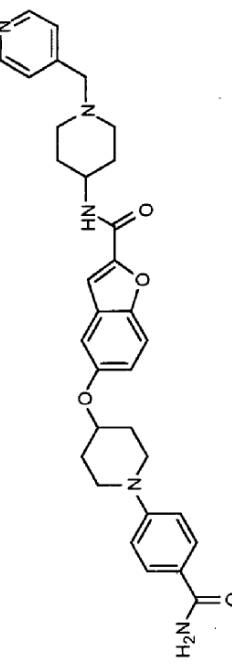
Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
130	(S)-5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida	
131	5-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
132	5-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-isonicotinil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
133	5-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	
134	5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida	

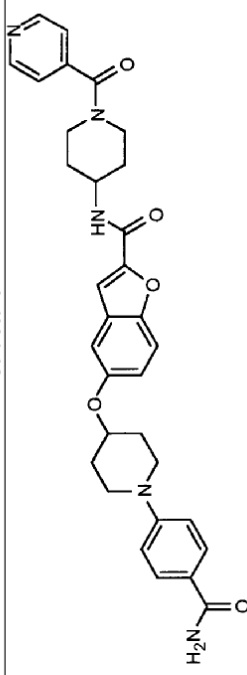
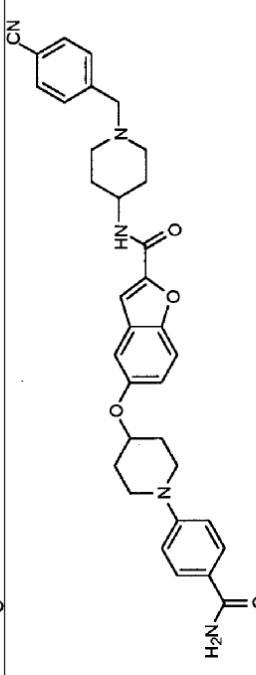
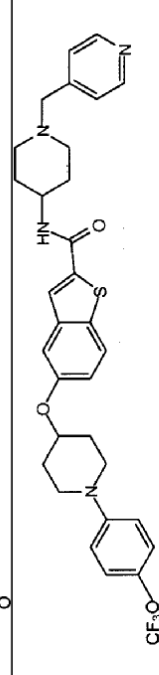
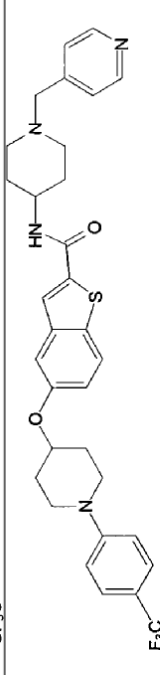
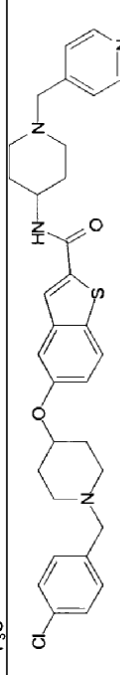
Tabla 1	
Nº	Nombre
135	5-(1-(4-carbamoylfenil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-isonicotinilpiperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida
136	5-(1-(4-carbamoylfenil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida
137	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida
138	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida
139	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida
Estructura	
	
	
	
	
	

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
142	<i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
143	<i>N</i> -(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
144	<i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
145	<i>N</i> -(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
146	<i>N</i> -(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
151	3-cloro- <i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
152	3-cloro-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
153	3-cloro-N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
154	3-cloro-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
155	3-cloro-N-(1-isonicotinil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	
158	1-(piridin-4-ilmetil)-N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina	

Tabla 1		
Nº	Nombre	Estructura
159	1-(4-fluorobencil)-N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina	
160	4-((4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo	

Por simplicidad, los restos químicos se definen y se denominan a lo largo del presente documento principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). Sin embargo, dichos términos también se utilizan para definir los restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas evidentes para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, mientras 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 unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso aquellos expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquilenos". (De forma similar, en circunstancias en las que se necesita un resto divalente y se indica que es "arilo", aquellos expertos en la materia entenderán que el término "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 el carbono, 3 para el N, 2 para el O y 2, 4 o 6 para el S, dependiendo del estado de oxidación del S). Los nitrógenos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser hipervalentes, por ejemplo, un N-óxido o sal de amonio tetrasustituido. En ocasiones un resto puede definirse, por ejemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, en donde a es 0 o 1. En dichos casos, cuando a es 0 el resto es B- y cuando a es 1 el resto es A-B-.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo, alqueno y alquino de un número de átomos de carbono indicado, deseablemente de 1 a aproximadamente 12 carbonos (es decir, 1 y 12 inclusive). El término "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " significa un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono (es decir, m y n inclusive). El término "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " significa 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. El 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 alquilenos). 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 enlace covalente sencillo si es un radical divalente o un átomo de hidrógeno si 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 sencillo o un puente de alquilenos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. 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 no se especifica el número de átomos de carbono, el "alquilo" o resto "alquilo" sujeto tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

El término "haloalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo F, Cl, Br y I. Un término más específico, por ejemplo, "fluoroalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de "fluoroalquilo" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, hexafluoroisopropilo y similares. En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados en el presente documento, cada uno haloalquilo es un fluoroalquilo.

El término "arilo" representa un sistema de anillo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), que está opcionalmente condensado con otros anillos de hidrocarburo aromáticos o anillos de hidrocarburo no aromáticos. "Arilo" incluye sistemas de anillos que tienen múltiples anillos condensados y en los que al menos uno es 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, 2,3-dihidrobencofuranilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Los grupos arilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otro modo, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe a continuación.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. El heteroarilo puede estar condensado con uno o más anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, 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, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocumarinilo, dihidroisocumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxalinonilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de quinolinilo, N-óxido de indolilo, N-óxido de indolinilo, N-óxido de isoquinolinilo, N-óxido de quinazolinilo, N-óxido de quinoxalinilo, N-óxido de ftalazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo, N-óxido de oxazolilo, N-óxido de tiazolilo, N-óxido de indolizínilo, N-óxido de indazolilo, N-óxido de benzotiazolilo, N-óxido de bencimidazolilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo, N-óxido de triazolilo, N-óxido de tetrazolilo, S-óxido de benzotipirranilo, S,S-dióxido de benzotipirranilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En ciertas realizaciones, cada heteroarilo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, N-óxido de piridinilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de

pirazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, **N**-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo, y *N*-óxido de tetrazolilo. 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 no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otro modo, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe a continuación.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo o a un sistema de anillo no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo que se selecciona preferentemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroátomo está en un anillo no aromático. El heterocicloalquilo puede estar saturado (es decir, un heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un heterocicloalqueno). 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 ciertas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo. En otras realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 5 o 6 miembros en un solo 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, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazinonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidínilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-(1*H*)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, imidazolidonilo, S-óxido de tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de tetrahidrotienilo y S-óxido de homotiomorfolinilo. Los grupos heterocicloalquilo especialmente deseables incluyen morfolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-(1*H*)-ilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, γ -butirolactonilo (es decir, un tetrahidrofuranilo oxo-sustituido), γ -butirolactamilo (es decir, una pirrolidina oxo-sustituida), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidínilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo, piperazinonilo. Los grupos heterocicloalquilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otro modo, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe a continuación.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo o a un sistema de anillo carbocíclicos no aromáticos, que pueden estar saturados (es decir, un cicloalquilo) o parcialmente insaturados (es decir, un cicloalqueno). El anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado o unido de otro modo (por ejemplo, sistemas unidos) a otros anillos de cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo preferidos tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo. Los grupos cicloalquilo más preferidos tienen 5 o 6 miembros en un solo 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 no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos.

El término "oxa" significa un radical oxígeno divalente en una cadena, a veces indicado como -O-.

El término "oxo" significa un oxígeno doblemente enlazado, a veces indicado como =O o, por ejemplo, en la descripción de un carbonilo "C(O)", puede utilizarse para mostrar un carbono oxo sustituido.

La expresión "grupo aceptor de electrones" significa un grupo que retira la densidad de electrones de la estructura a la que está unido más de lo que lo haría un átomo de hidrógeno unido de forma similar. Por ejemplo, los grupos aceptores de electrones pueden seleccionarse 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 se une el -C(O)-, en los que ningún grupo alquilo, fluoroalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

El término "sustituido", cuando se utiliza para modificar un grupo o un radical especificados, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o el radical especificados se reemplazan cada uno, independientemente uno de otro, por los mismos o diferentes grupos sustituyentes como se definen a continuación.

Los grupos sustituyentes para la sustitución de los hidrógenos de los átomos de carbono saturados en el grupo o el radical especificados son, a menos que se especifique lo contrario, -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)O⁺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. Cada R⁶⁰ se selecciona independientemente 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 seleccionados de entre el grupo que consiste en halo, -O⁺M⁺, =O, -OR⁷¹, -SR⁷¹, -S⁺M⁺, =S, -NR⁸¹R⁸¹, =NR⁷¹, =N-OR⁷¹, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷¹, -SO₂O⁺M⁺,

$-\text{SO}_2\text{OR}^{71}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{71}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{71})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{71})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{71}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{71}$, $-\text{C}(\text{NR}^{71})\text{R}^{71}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{71}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$, $-\text{C}(\text{NR}^{71})\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{71}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{71}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{71}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{O})\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{S})\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{71}\text{CO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{71}$, $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$, $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{NR}^{71})\text{R}^{71}$ y $-\text{NR}^{71}\text{C}(\text{NR}^{71})\text{NR}^{81}\text{R}^{81}$. Cada R^{70} es independientemente hidrógeno o R^{60} ; cada R^{80} es independientemente R^{70} o como alternativa, dos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, 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 el N puede tener -H o una sustitución alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y cada M^+ es un contraión con una sola carga positiva neta. Cada R^{71} es independientemente 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 seleccionados de entre el grupo que consiste en halo, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{72}$, $-\text{SR}^{72}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $=\text{NR}^{72}$, $=\text{N}-\text{OR}^{72}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{SO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{72}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{72}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{72}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{72})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{72})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{NR}^{72})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{72}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{72}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{C}(\text{NR}^{72})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{72}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{NR}^{72})\text{R}^{72}$ y $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{NR}^{72})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, y cada R^{81} es independientemente R^{71} o, como alternativa, dos R^{81} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, 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 el N puede tener -H o una sustitución alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. Cada R^{72} es independientemente hidrógeno, (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) o (fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); cada R^{82} es independientemente R^{72} o, como alternativa, dos R^{82} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, 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 el N puede tener -H o una sustitución alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. Cada M^+ puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ion de amonio, tal como $^+\text{N}(\text{R}^{60})_4$; o un ion alcalinotérreo, tal como $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ o $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ (el subíndice 0,5 significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto desvelado en el presente documento y, el otro, un contraión típico tal como cloruro, o dos moléculas desveladas en el presente documento ionizadas pueden servir como contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir como el contraión para dichos 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-metilpiperazin-1-ilo y N -morfolinilo.

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

Los grupos sustituyentes de los hidrógenos de los 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, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, donde R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son como se han definido previamente.

En ciertas realizaciones de los compuestos desvelados 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.

Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden proporcionarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las expresiones "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refieren a las sales preparadas a partir de ácidos o bases atóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen los ácidos y bases inorgánicos y los ácidos y bases orgánicos. Si el compuesto utilizado en la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden ser, por ejemplo, sales de adición de ácido de al 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, acético ácido, ácido adípico, ácido carbónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido etilsuccínico, ácido fumárico, ácido galactárico (ácido místico), ácido D-glucurónico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido isetiónico (ácido etanolsulfónico), ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido piválico, ácido tereftálico, ácido tiocianico, ácido cólico, n-dodecilsulfato, 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 clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-pirolglutámico, sacarina, ácido salicílico, ácido gentísico y/o ácido 4-acetamidobenzoico.

- 5 Los profármacos de los compuestos de la invención se describen en el presente documento. "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que requiere una transformación en las condiciones de uso, tales como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen típicamente enmascarando un grupo funcional del fármaco, que se cree que es en parte necesario para la actividad, con un progrupo (que se define a continuación) para formar un proreosto que experimenta una transformación, tal como escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional, y por tanto el fármaco activo. La escisión del proreosto puede transcurrir espontáneamente, tal como por medio de una reacción de hidrólisis o puede catalizarse o inducirse por otro agente, tal como por una enzima, por la luz, por un ácido o por un cambio de, o exposición a, un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de la temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede suministrarse exógenamente. Una amplia variedad de progrupos, así como los proreostos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los fármacos activos para producir profármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede enmascararse en forma de un proreosto sulfonato, éster o carbonato, que pueden hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino puede enmascararse en forma de un proreosto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que pueden hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo puede enmascararse en forma de un proreosto éster (que incluye ésteres de sililo y tioésteres), amida o hidrazida, que pueden hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivos proreostos serán evidentes para aquellos expertos en la materia.

Los compuestos desvelados en el presente documento también pueden proporcionarse en forma de solvatos, hidratos o N-óxidos.

- 30 Los compuestos pueden ensayarse para determinar la unión a un receptor de adiponectina unido a la membrana mediante la realización de un ensayo de unión competitiva con adiponectina. En un procedimiento de este tipo, la membrana celular HEK 293 se aplica por recubrimiento sobre una placa COSTAR 384, que después se bloquea con caseína al 1%. Se incuba la adiponectina globular marcada con polihistidina y un compuesto candidato, con la membrana en tampón HEPES. Se lavan los ligandos no unidos y se determina el grado de unión de la adiponectina utilizando anti-polihistidina conjugado con peroxidasa de rábano picante. Los compuestos que compiten con la adiponectina por la unión a la membrana (es decir, proporcionan una señal reducida en comparación con un control realizado sin un compuesto candidato) pueden elegirse como moléculas con actividad *in vitro* y seleccionarse adicionalmente utilizando los ensayos funcionales que se describen a continuación para identificar agonistas de los receptores de adiponectina.

- 40 Puede realizarse un ensayo de Western dentro de la célula para demostrar la activación de la AMPK en las células hepáticas humanas por la adiponectina globular utilizando glutatión S-transferasa (GST). La actividad de la AMPK puede medirse mediante la concentración relativa de acetil Co-A carboxilasa fosforilada, que es uno de los productos de la AMPK. Un aumento en la ACCf tiene correlación con un aumento en la tasa de oxidación de los ácidos grasos.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, como se utiliza en el presente documento incluye las vías percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o técnicas de inyección o infusión intratecal y similares.

- Las composiciones farmacéuticas pueden hacerse utilizando los compuestos desvelados en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, una composición farmacéutica incluye un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables y el compuesto como se ha descrito anteriormente.

- En las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento, uno o más compuestos de la invención pueden estar 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 de la invención pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

- Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y

agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables 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 disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no recubrirse o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas. En algunos casos dichos revestimientos pueden prepararse mediante técnicas adecuadas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en donde 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 está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como pastillas para chupar.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden ser agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, 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 alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán de polioxietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, 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 abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes aromatizantes para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y los gránulos dispersables 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 suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes o los agentes suspensores adecuados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

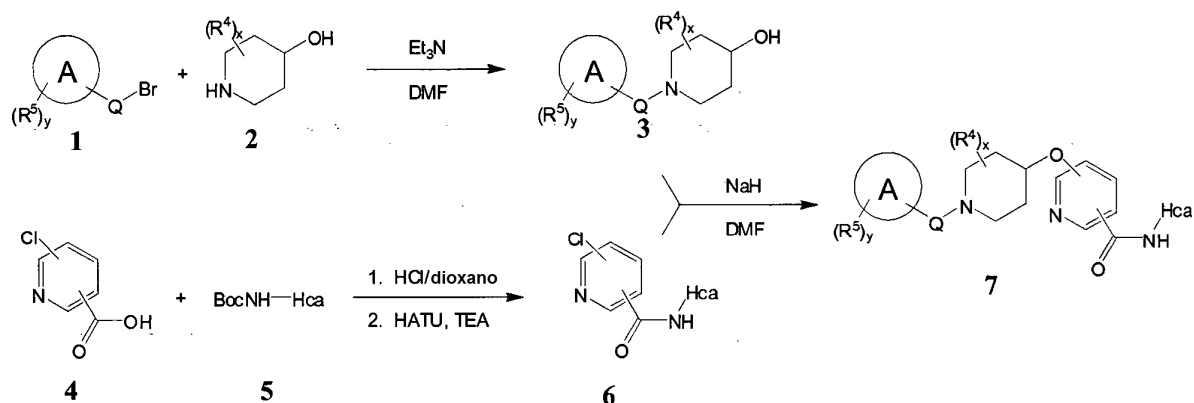
Los jarabes y los elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante y agentes colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles estériles pueden emplearse como un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran un uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios, por ejemplo, para la

administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen la mantequilla de cacao y los polietilenglicoles.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizados, puede ya sea suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes pueden disolverse en el vehículo.

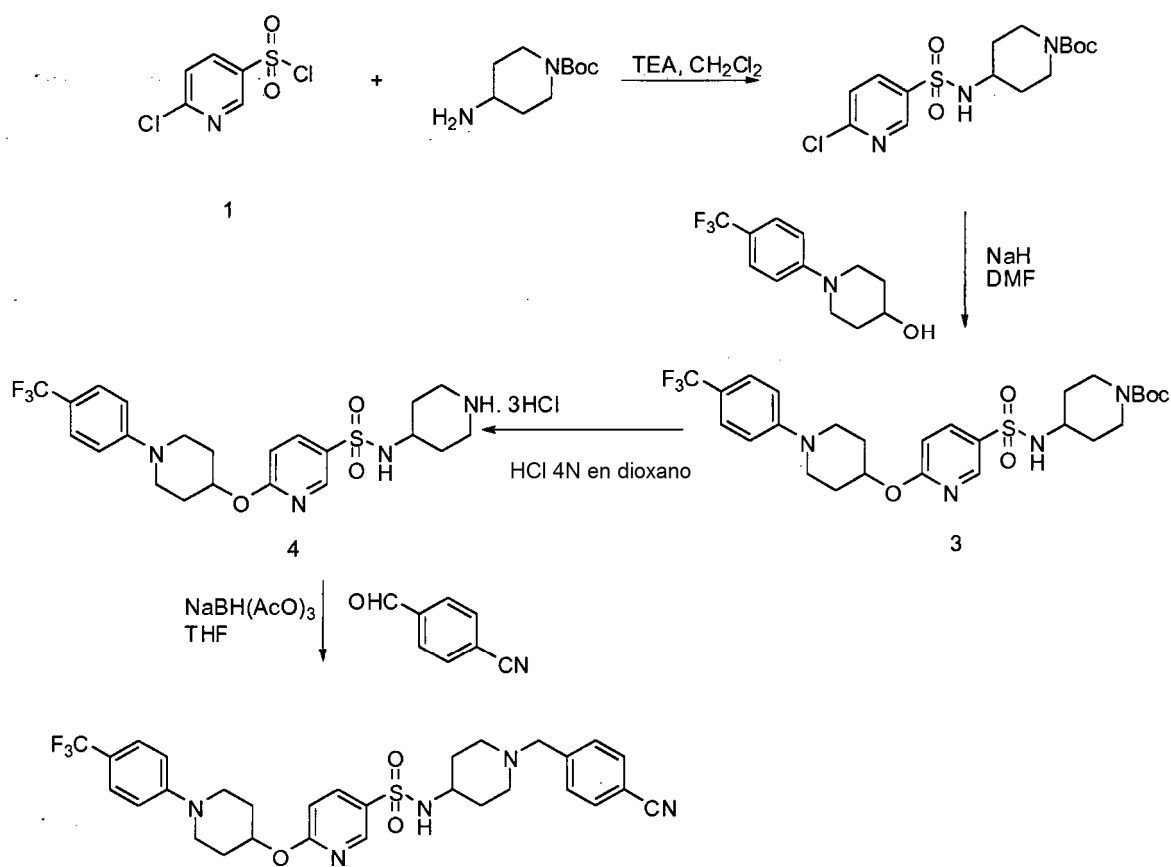
Los compuestos desvelados en el presente documento pueden hacerse utilizando procedimientos familiares para la persona experta habitual en la materia y como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1, a continuación, o esquemas de síntesis análogos:



Con respecto al Esquema 1, se acopla bromuro **1**, por ejemplo, con 4-hidroxipiperidina **2** para proporcionar 4-hidroxipiperidina **3** sustituida en **1**. En una reacción separada, se desprotege amina Hca protegida **5** y se acopla con ácido cloropiridin-carboxílico **4** para proporcionar cloropiridinamida **6**, que se acopla a continuación con **3** en condiciones de Mitsunobu para proporcionar 4-(piperidin-4-iloxi)piridinamida **7**.

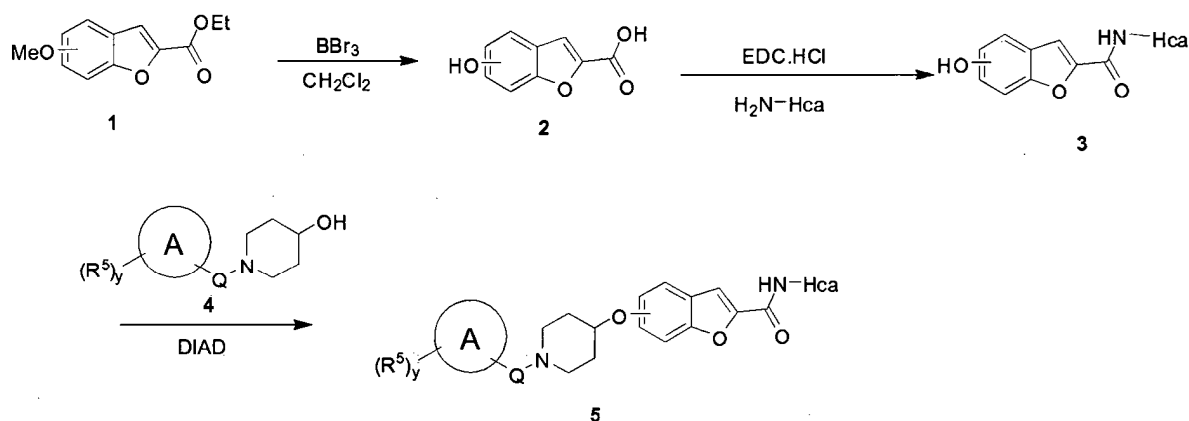
Un experto habitual en la materia puede adaptar la secuencia de reacción del Esquema 1 para adaptarla a la molécula diana deseada. Por ejemplo, un bromuro de bencilo puede utilizarse como material de partida, para proporcionar compuestos en los que el sistema de anillo "A" es un fenilo y Q es metileno. De forma similar, un bromuro de (heteroaril)metilo puede utilizarse como material de partida, para proporcionar compuestos en los que el sistema de anillo "A" es un heteroarilo. Como alternativa, la aminación reductora de un aldehído de arilo o heteroarilo, por ejemplo, con el nitrógeno del azacicloalquilo **2** también proporcionaría **3**. En ciertas situaciones un experto habitual en la materia utilizará diferentes reactivos para efectuar una o más de las etapas individuales o para utilizar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y R⁵. Se proporciona a continuación un ejemplo de la síntesis de un compuesto de acuerdo con el Esquema 1 en el Ejemplo 1.

Los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2, a continuación, o esquemas de síntesis análogos:



Con respecto al Esquema 2, se acopla cloruro de cloropiridinsulfonilo **1**, por ejemplo, con 4-aminopiperidina protegida con BOC para proporcionar sulfonamida **2**. Se acopla sulfonamida **3** con un piperidinol para formar *N*-piperidinilsulfonamida protegida **3**, que se desprotege para proporcionar *N*-piperidinilsulfonamida **4**. Por último, un benzaldehído se acopla de forma reductora a *N*-piperidinilsulfonamida **4** para proporcionar el producto final. Por supuesto, en ciertas situaciones un experto habitual en la materia utilizará diferentes reactivos para efectuar una o más de las etapas individuales o utilizar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes. Además, un experto habitual en la materia apreciará que otras vías de síntesis o secuencias de etapas pueden utilizarse para preparar los compuestos desvelados en el presente documento. Se proporciona a continuación un ejemplo de la síntesis de un compuesto de acuerdo con el Esquema 2 en el Ejemplo 2.

Los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3, a continuación, o esquemas de síntesis análogos:

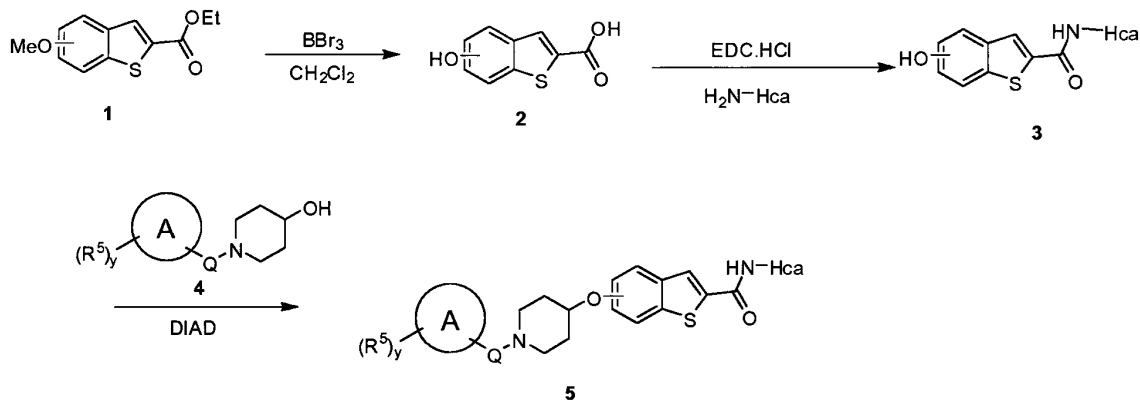


Esquema 3

Con respecto al Esquema 3, se convierte metoxibenzofuran éster **1**, por ejemplo, en el correspondiente ácido hidroxibenzofurancarboxílico **2** con tribromuro de boro. Se acopla ácido carboxílico **2** con amina Hca para proporcionar hidroxibenzofuranamida **3**. Se acopla 4-hidroxipiperidina **4** sustituida en 1 con amida **3** para proporcionar (piperidin-4-iloxi)benzofuranamida **5**.

Un experto en la materia puede adaptar la secuencia de reacción del Esquema 3 para adaptarla a la molécula diana deseada. Por supuesto, en ciertas situaciones un experto en la materia utilizará diferentes reactivos para efectuar una o más de las etapas individuales o utilizar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes. Se proporciona a continuación un ejemplo de la síntesis de un compuesto de acuerdo con el Esquema 3 en el Ejemplo 3.

Los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4, a continuación, o esquemas de síntesis análogos:

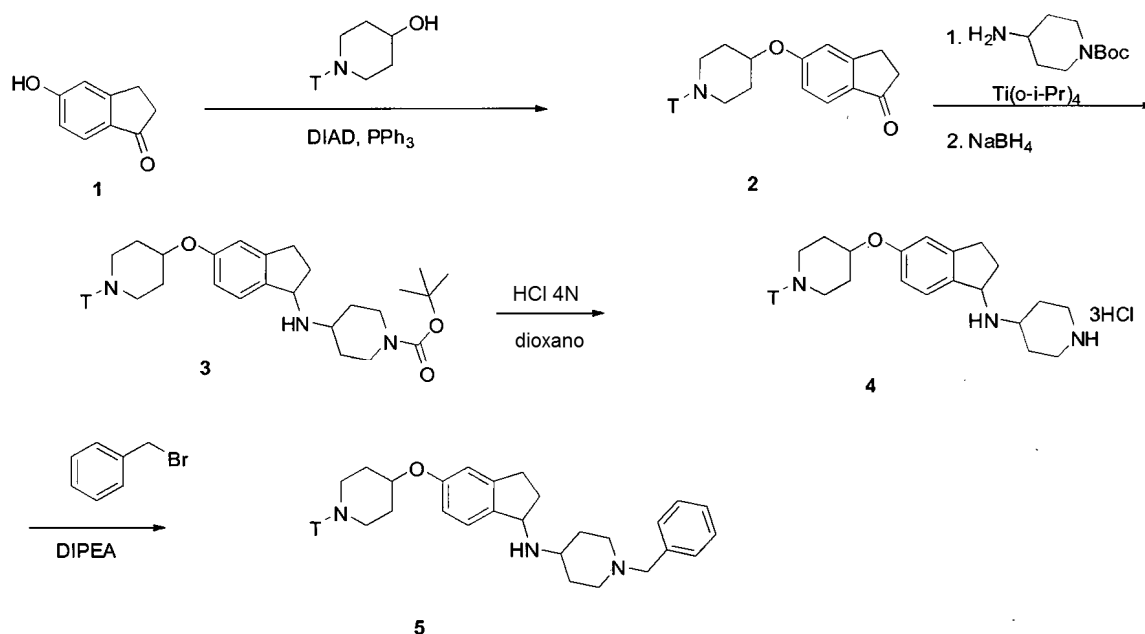


Esquema 4

Con respecto al Esquema 4, se convierte metoxibenzotiofeno éster **1**, por ejemplo, en el correspondiente ácido hidroxibenzotiofencarboxílico **2** con tribromuro de boro. Se acopla ácido carboxílico **2** con amina Hca para proporcionar hidroxibenzotiofenamida **3**. Se acopla 4-hidroxipiperidina **4** sustituida en 1 con amida **3** para proporcionar (piperidin-4-iloxi)benzotiofenamida **5**.

Un experto en la materia puede adaptar la secuencia de reacción del Esquema 4 para adaptarla a la molécula diana deseada. Por supuesto, en ciertas situaciones un experto en la materia utilizará diferentes reactivos para efectuar una o más de las etapas individuales o utilizará versiones protegidas de algunos de los sustituyentes.

Los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5, a continuación, o esquemas de síntesis análogos:



Esquema 5

Con respecto al Esquema 5, se acopla hidroxidihidroindenona **1**, por ejemplo, con una 4-hidroxipiperidina sustituida en 1 para proporcionar (piperidin-4-iloxi)dihidroindenona **2**. Un experto en la materia apreciará que el grupo 5-hidroxi de **1** puede estar en otras posiciones en el anillo aromático, por ejemplo en la posición 6, para hacer otros compuestos regiosoméricos, por ejemplo, versiones regioisómeros del compuesto **5** donde el enlace éter está en la posición 6 en lugar de en la posición 5-. Se acopla reductivamente amina Hca (que se muestra en el presente documento como una 4-piperidinamina protegida con BOC) a (piperidin-4-iloxi)dihidroindenona **2** para proporcionar (piperidin-4-iloxi)dihidroindenamina **3**. Pueden realizarse manipulaciones adicionales para proporcionar las sustituciones deseadas. Por ejemplo, en el Esquema 5, se desprotege la (piperidin-4-iloxi)dihidroindenamina **3** protegida con BOC, después se acopla con un bromuro de bencilo para proporcionar el compuesto **5**. Por supuesto, en ciertas situaciones un experto habitual en la materia utilizará diferentes reactivos para efectuar una o más de las etapas individuales o utilizar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes. Se proporciona a continuación un ejemplo de la síntesis de un compuesto de acuerdo con el Esquema 5 en el Ejemplo 5.

Los compuestos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento incluyen los compuestos de la Tabla 1, anteriormente. Estos compuestos pueden hacerse de acuerdo a los esquemas generales descritos anteriormente, por ejemplo utilizando un procedimiento similar al que se describe a continuación en los Ejemplos.

Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, los inventores suponen que los compuestos de la invención son compuestos miméticos de la adiponectina que actúan como agonistas del receptor de la adiponectina, activando de este modo la vía de la AMPK. La activación de la vía de la AMPK tiene el efecto de aumentar la captación de glucosa, disminuir la síntesis de glucógeno y aumentar la oxidación de los ácidos grasos, reduciendo de este modo la concentración del glucógeno, los triglicéridos intracelulares y los ácidos grasos y causando un aumento en la sensibilidad a la insulina. Debido a que activan la vía de la AMPK, los compuestos de la invención también deberían inhibir los procesos inflamatorios que aparecen durante las primeras fases 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 esteatosis hepática 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 vía de la AMPK. De acuerdo con este aspecto, un método para la activación de la vía de la AMPK en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente.

En una realización, un método de aumento de la oxidación de los ácidos grasos en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente. La acetil Co-A carboxilasa (ACC) cataliza la formación de malonil Co-A, un potente inhibidor de la oxidación de los ácidos grasos; la fosforilación de la ACC reduce en gran medida su actividad catalítica, reduciendo de este modo la concentración de malonil Co-A y aumentando la velocidad de oxidación de los ácidos grasos. Debido a que los compuestos desvelados en el presente documento pueden aumentar la velocidad de fosforilación de la ACC, pueden reducir la inhibición de la

oxidación de los ácidos grasos y por tanto aumentar su velocidad global.

En otra realización, un método de disminución de la concentración de glucógeno en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente.

En otra realización, 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, profármaco, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente.

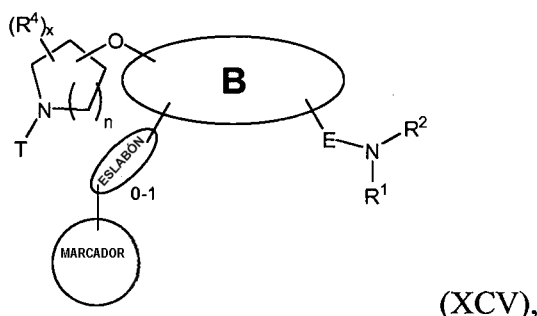
En otra realización, un método de reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto incluye la administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente.

En otra realización, un método de aumento de la sensibilidad a la insulina de un sujeto incluye la administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente.

En consecuencia, los compuestos y composiciones desvelados en el presente documento pueden ser de utilidad en el tratamiento de una variedad de trastornos metabólicos. Por ejemplo, en una realización, un método de tratamiento de la diabetes de tipo II en un sujeto que necesite dicho tratamiento incluye la administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente. Un método de tratamiento o prevención de la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular en un sujeto incluye la administración al sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos desvelados en el presente documento pueden actuar como activadores de la vía de la AMPK. Por consiguiente, un método comprende la modulación de la vía de la AMPK (ya sea *in vitro* o *in vivo*) poniendo en contacto una célula con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente o la administración de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad suficiente para modular la actividad de la AMPK y estudiar los efectos inducidos de ese modo. Dichos métodos son útiles para estudiar la vía de la AMPK y su papel en los mecanismos biológicos y patologías tanto *in vitro* como *in vivo*.

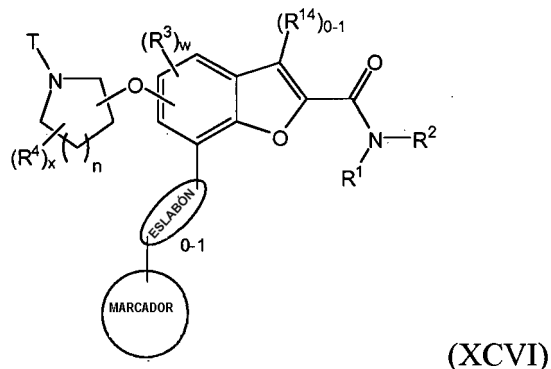
Los compuestos desvelados en el presente documento pueden unirse a agentes de marcaje, por ejemplo para su uso en una variedad de experimentos de exploración de su unión al receptor, su eficacia y su metabolismo. Por consiguiente, también se desvelan en el presente documento un conjugado marcado que comprende un compuesto como se desvela en el presente documento unido covalentemente a un agente de marcaje, opcionalmente a través de un enlazador. Los agentes enlazadores y de marcaje adecuados serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la materia tras la consideración de la presente divulgación. El agente de marcaje puede ser, por ejemplo, un marcador de afinidad tal como biotina o estreptavidina, un hapteno tal como digoxigenina, una enzima tal como una peroxidasa o un marcador fluoróforo o cromóforo. Puede utilizarse cualquier enlazador adecuado. Por ejemplo pueden utilizarse, un enlazador de etilenglicol, oligo(etilenglicol) o poli(etilenglicol). Otros ejemplos de enlazadores incluyen aminoácidos, que pueden utilizarse solos o en combinación con otros grupos enlazadores, tales como etilenglicol, oligoetilenglicol o polietilenglicol. Los enlazadores adecuados incluyen, sin limitación, aminoácidos individuales, así como di- y tripéptidos. El enlazador puede incluir un residuo de glicina. La persona experta en la materia se dará cuenta, por supuesto, de que pueden utilizarse otros enlazadores y agentes de marcaje. El enlazador puede ser una cadena de alqueno. El enlazador puede tener la estructura $-(\text{alquilo } C_0-C_3)-Y^m-$, en la que cada Y^m es $-O-$, $-N(R^9)-$, o L y m está en el intervalo de 1-40. Por ejemplo, un conjugado marcado que tiene la fórmula estructural (XCV) se desvela en el presente documento:



en la que el resto "ESLABÓN" es un enlazador y es opcional, y el resto "MARCADOR" es un agente de marcaje, y

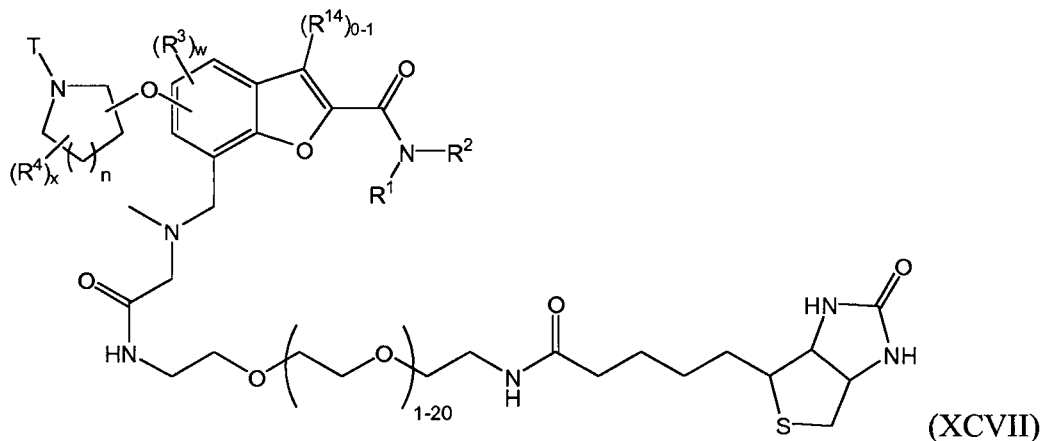
otras variables son como se han descrito anteriormente. Cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento puede utilizarse en el conjugado marcado de fórmula estructural (XCV).

- 5 El resto $-(\text{ESLABÓN})_{0-1}-(\text{MARCADOR})$ puede estar unido al sistema de anillo "B" en una posición del anillo benzo o pirido en meta con respecto al oxígeno etéreo alicíclico. Un conjugado marcado que tiene la fórmula estructural (XCVI) se desvela en el presente documento:



- 10 en la que el resto "ESLABÓN" es un enlazador y es opcional, y el resto "MARCADOR" es un agente de marcaje y otras variables son como se han descrito anteriormente.

Un conjugado marcado que tiene la fórmula estructural (XCVII) se desvela en el presente documento:



en la que las variables son como se han descrito anteriormente.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones y no tienen por objeto limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

(a) Ejemplo de síntesis: N-(1-(Piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida (compuesto 43).

Etapas

Una solución de 1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de *t*-butilo (1,80 g, 6,2^ommol) en HCl 4 M/dioxano (15 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante después se concentró para proporcionar un sólido cristalino de color blanco, que se trituró con éter, se filtró y se secó. EM (m/z): 192 (M+H)⁺.

Etapas

La sal de HCl (obtenida de la etapa 1 anterior) se disolvió en DMF (15 ml) y se transfirió a un matraz que contenía

una solución de ácido 6-cloropicolínico (1,0 g, 6,3°mmol) y HATU (2,9 g, 7,6°mmol) en DMF (10 ml). Después se añadió N-metilmorfolina (1,5 ml, 1,38 g, 13,6°mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción heterogénea después se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml, 2 veces), salmuera (50 ml, 1 vez), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo de color marrón, que tras la trituración con éter etílico proporcionó 6-cloro-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)picolinamida en forma de un sólido cristalino de color amarillo (1,31 g, 64%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,93-8,82 (m, 2H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,96-7,74 (m, 5H), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,34 (s a, 2H), 4,26 (s a, 1H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,16-2,92 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,36-2,14 (m, 2H). EM (m/z): 331 (M+H)⁺ confirmado mediante CL-EM, t_r = 3,67 min

Etapa 3

A una solución de 1-(4-(trifluorometil)fenil)-piperidin-4-ol (0,1 g, 0,4°mmol) en DMF anhidro, se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 18 mg, 0,45°mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 10 min, seguido de la adición de 6-cloro-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)picolinamida (0,15 g, 0,4°mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó con calentamiento a 105°C durante la noche. Una cantidad significativa de material de partida estaba todavía presente y por tanto, se añadió una cantidad adicional de NaH (82 mg, 2,1°mmol). La mezcla de reacción después se dejó en agitación a 105°C durante 8 h y se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml, 2 veces) y salmuera (20 ml, 1 vez), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo de color amarillo. La cromatografía en columna (CH₂Cl₂ al 100% → MeOH al 3%/CH₂Cl₂) proporcionó un sólido de color amarillo, que, tras la trituración con éter etílico, proporcionó N-(1-(piridinilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)picolinamida en forma de un sólido de color castaño (54 mg, 25%). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,53 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,77-3,56 (m, 2H), 3,23-2,98 (m, 3H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,23-1,81 (m, 9H). EM (m/z): 540 (M+H)⁺.

(b) Datos analíticos

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1(a) y en el Esquema 1.

Compuesto 1: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,66 (m, 2H) ppm; EM (EN) 497,5 (M+H).

Compuesto 2: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,20 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,62 (m, 2H) ppm; EM (EN) 521,6 (M+H).

Compuesto 3: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,06 (m, 6H), 1,66 (m, 2H) ppm; EM (EN) 540,5 (M+H).

Compuesto 4: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,20 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,31-1,88 (m, 8H), 1,64 (m, 2H) ppm; EM (EN) 564,5 (M+H).

Compuesto 5: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,53 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,27-1,88 (m, 8H), 1,64 (m, 2H) ppm; EM (EN) 540,6 (M+H).

Compuesto 6: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,63 (m, 2H) ppm; EM (EN) 497,6 (M+H).

Compuesto 7: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,64 (m, 2H) ppm; EM (EN) 554,6 (M+H).

Compuesto 8: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,309 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,580 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,27-1,89 (m, 8H), 1,64 (m, 2H) ppm; EM (EN) 597,6 (M+H).

Compuesto 10: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,27-1,76 (m, 8H), 1,59 (m, 2H) ppm; EM (EN) 540,6 (M+H).

Compuesto 11: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,98 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 5,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,22-1,84 (m, 8H), 1,54 (m, 2H) ppm; EM (EN) 557,6 (M+H).

Compuesto 13: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,74 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,83 (m, 2H),

2,31-1,78 (m, 8H), 1,66 (m, 2H) ppm; EM (EN) 540,6 (M+H).

Compuesto 14: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,48 (m, 4H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,18-1,88 (m, 6H), 1,62 (m, 2H) ppm; EM (EN) 540,6 (M+H).

Compuesto 16: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,44 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,98 (m, 4H), 5,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,22-1,91 (m, 8H), 1,56 (m, 2H) ppm; EM (EN) 557,6 (M+H).

Compuesto 17: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,48 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,18-1,88 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) ppm; EM (EN) 564,5 (M+H).

Compuesto 18: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,51 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,18-1,88 (m, 6H), 1,66 (m, 2H) ppm; EM (EN) 540,6 (M+H).

Compuesto 20: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,53 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,31-1,94 (m, 8H), 1,63 (m, 2H) ppm; EM (EN) 540,6 (M+H).

Compuesto 21: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,75 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,46 (m, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,03 (m, 4H), 1,62 (m, 2H) ppm; EM (EN) 564,6 (M+H).

Compuesto 22: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,76 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,99 (m, 4H), 6,87 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,56 (m, 2H) ppm; EM (EN) 557,6 (M+H).

Compuesto 25: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,11 (m, 3H), 1,98 (m, 3H) ppm; EM (EN) 526,6 (M+H).

Compuesto 44: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,16 (m, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,76 (m, 2H) ppm; EM (EN) 541,9 (M+H).

Compuesto 46: RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,62 (m, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,19 (m, 4H), 1,89 (m, 4H) ppm; EM (EN) 583,6 (M+H).

Compuesto 48: RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 9,09 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,82 (m, 5H), 4,59 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,81 (m, 8H), 2,47 (m, 2H), 2,21 (m, 8H) ppm; EM (EN) 529,7 (M+H).

Compuesto 49: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,55 (m, 3H), 3,24 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,44 (s, 9H) ppm; EM (EN) 523,5 (M+H).

Compuesto 50: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,22 (m, 5H), 7,60 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,52 (m, 5H), 3,22 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,73 (m, 4H) ppm; EM (EN) 514,5 (M+H).

(c) Datos del ensayo

Los compuestos 1-50 de la Tabla 1 se ensayaron para determinar su capacidad para activar la AMPK utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE_{50} para la activación de la AMPK de los compuestos 1-50 se presentan en la Tabla 2 a continuación, en la que "A" es inferior a $0,1^\circ\mu\text{M}$; "B" es $0,1-0,5^\circ\mu\text{M}$; "C" es $0,5-1^\circ\mu\text{M}$; "D" es $1-5^\circ\mu\text{M}$; "E" es $5-10^\circ\mu\text{M}$; y "F" es $>10^\circ\mu\text{M}$.

Tabla 2	
Comp. N°	CE_{50} de AMPK
1	B
2	A
3	A
4	A
5	A
6	B
7	A
8	A
10	A
11	A

Tabla 2	
Comp. N°	CE ₅₀ de AMPK
13	B
14	A
16	A
17	A
18	A
20	C
21	B
22	D
25	B
28	A
29	B
30	A
31	A
32	B
33	C
34	C
35	B
37	C
38	D
39	B
43	D
44	B
46	D
48	D
49	A
50	D

Ejemplo 2

(a) Ejemplo de síntesis: N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida (compuesto 56).

Etapas 1. 4-(6-(4-cloropiridin-3-sulfonamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla agitada de cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo (1 g, 4,717°mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se le añadió trietilamina (790 µl, 5,66°mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (945 mg, 4,717°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se vertió en agua. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración para producir 1,7 g (99%) de 4-(6-(4-cloropiridina-3-sulfonamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (m, 2H); CLEM: EM (*m/z*): 376 (MH⁺).

Etapas 2. 4-(6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol (1,4 g, 5,71°mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente hidruro de sodio (0,5 g, 60%, 12,4°mmol). Después de que la efervescencia disminuyera, se añadió 4-(6-(4-cloropiridina-3-sulfonamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,03 g,

4,75°mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se vertió en agua con hielo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 2% en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,75 g, 99%) RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,861 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,41 (m, 2H); CLEM: EM (*m/z*):585 (MH⁺).

Etapas 3. N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto de la etapa b anterior se disolvió en HCl 4 N en dioxano y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo (100 mg, 0,168°mmol) y 4-cianobenzaldehído (33 mg, 0,247°mmol) se mezclaron en THF (5 ml) y se trataron con triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg, 0,328°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El producto final se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2%/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 87%) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,53 (m, 4H); CLEM: EM (*m/z*): 600 (MH⁺).

(b) Datos del ensayo

Los compuestos 51-60 de la Tabla 1 se ensayaron para determinar su capacidad para activar la AMPK utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE₅₀ para la activación de la AMPK de los compuestos 51-60 se presentan en la Tabla 3 a continuación, en la que "A" es inferior a 0,1°μM; "B" es 0,1-0,5°μM; "C" es 0,5-1°μM; "D" es 1-5°μM; "E" es 5-50°μM; y "F" es >50°μM.

Tabla 3	
Comp. N°	CE ₅₀ de AMPK
51	B
52	B
53	B
56	E
57	C
58	A
59	B
60	F

Ejemplo 3

(a) Ejemplo de síntesis: N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida (compuesto 70).

Etapas 1. Ácido 5-hidroxibenzofuran-2-carboxílico

Una solución de éster etílico del ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (5,506 g, 25°mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) se enfrió a -40°C en atmósfera de N₂. Se añadió BBr₃ (1,0 M en CH₂Cl₂, 27 ml) durante 1 h utilizando un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de una noche, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Por último se secó al alto vacío para proporcionar 3,11 g (70%) del producto deseado 2. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13,3 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (m, 1H); CLEM (*m/z*): 179 (MH⁺).

Etapas 2. N-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-hidroxibenzofurancarboxamida

A una mezcla agitada de ácido 5-hidroxibenzofurano-2-carboxílico (1,02 g, 5,74°mmol) en dimetilformamida anhidra (12 ml) se le añadió trietilamina (0,96 ml), 1-hidroxibenzotriazol (0,91 g), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,33 g) y 1-bencilpiperidin-4-ilamina (1,33 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la

noche y después los disolventes se retiraron a presión reducida, la mezcla se vertió en agua, se filtró el sólido y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂:MeOH (95:5) para proporcionar 0,72 g (36%) de **3** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s a, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,99 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,66 (m, 4H); CLEM (*m/z*): 351 (MH⁺).

Etapas 3. N-(4-il-1-bencilpiperidin-5-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi) A una

- 10 A una mezcla agitada de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-hidroxibenzofurancarboxamida (85 mg, 0,245 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) a temperatura ambiente se le añadieron azodicarboxilato de diisopropilo (0,05 ml, 0,25 mmol), 1-(4-cianobencil)piperidin-4-ol (53 mg, 0,245 mmol) y trifetilfosfina (64 mg, 0,25 mmol). La reacción se agitó a 80°C en atmósfera de N₂ durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂:MeOH (97:3) para proporcionar 50 mg (37%) del compuesto **10** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,76 (s a, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,65 (s a, 2H), 2,26 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,66 (m, 6H); CLEM (*m/z*): 549 (MH⁺).

20 (b) Datos analíticos

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 3 (a) y en el Esquema 3.

- 25 Compuesto 63: *N*-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 6,98 (m, 6H), 6,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22-1,91 (m, 8H), 1,56 (m, 2H) ppm; EM (EN) 610,6 (M+H).
- 30 Compuesto 64: *N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 6,96 (m, 4H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,26-1,91 (m, 8H), 1,56 (m, 2H) ppm; EM (EN) 617,6 (M+H).
- 35 Compuesto 65: 3-metil-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,49 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02-1,69 (m, 6H) ppm; EM (EN) 593,3 (M+H).
- 40 Compuesto 66: *N*-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,81 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,05 (m, 4H), 4,67 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,54 (m, 5H), 2,18-1,74 (m, 8H) ppm; EM (EN) 617,3 (M+H).
- 45 Compuesto 67: *N*-(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-3-metil-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,74 (m, 2H) ppm; EM (EN) 617,3 (M+H);
- 50 Compuesto 71: sal de formiato de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (m, 7H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 4,63 (s a, 1H), 4,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (t, *J* = 8,7 Hz, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 2H); CLEM (*m/z*): 535 (MH⁺).
- 55 Compuesto 72: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 11H), 7,01 (dd, *J* = 2,1 y 9,1 Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,73 (s a, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,81 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,23 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,71 (m, 6H); CLEM (*m/z*): 558 (MH⁺).
- 60 Compuesto 73: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,49 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,02 (dd, *J* = 2,4 y 9,0 Hz, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,74 (s a, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,82 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,27 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,67 (m, 7H); CLEM (*m/z*): 592 (MH⁺).
- 65 Compuesto 74: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 9H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 2,4

y 9,0 Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,73 (s a, 1 H), 3,47 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,23 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,65 (m, 6H); CLEM (m/z):560 (MH^+).

5 Compuesto 75: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,62-7,45 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,06 (dd, $J = 2,7$ y 9,0 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,68 (m, 6H); CLEM (m/z):578 (MH^+).

10 Compuesto 76: *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,50 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J = 10,5$ Hz, 4H), 1,71 (m, 6H) ; CLEM (m/z):579 (MH^+).

15 Compuesto 77: 5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida. RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,49 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,39-7,25 (m, 8H), 7,01 (dd, $J = 2,4$ y 9,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 6H); CLEM (m/z):559 (MH^+).

20 Compuesto 78: sal de trifluoroacetato de *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,45 (m, 3H), 3,09 (m, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,85-1,71 (m, 4H); CLEM (m/z):595 (MH^+).

25 Compuesto 79: 5-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida. RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,49 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,39-7,25 (m, 8H), 7,01 (dd, $J = 2,4$ y 9,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 6H); CLEM (m/z):550 (MH^+).

30 Compuesto 80: sal de trifluoroacetato de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida. RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,06 (dd, $J = 2,4$ y 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,28 (d, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 9,6$ Hz, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,79 (m, 4H); CLEM (m/z) 594 (MH^+).

35 Compuesto 87: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz; 1H), 4,70 (m, 1H), 4,68 (m, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,23 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 9,3$ Hz, 4H), 1,69 (m, 6H); CLEM (m/z): 579 (MH^+).

40 Compuesto 88: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,10 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,79 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 9,3$ Hz, 4H), 1,69 (m, 6H); CLEM (m/z): 595 (MH^+).

45 Compuesto 89: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,65 (s a, 1H), 3,74 (s a, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,10 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,79 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 10,8$ Hz, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,63 (m, 2H); CLEM (m/z): 619 (MH^+).

50 Compuesto 90: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 3,68 (s a, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 10,2$ Hz, 3H), 2,78 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 10,5$ Hz, 4H), 1,69 (m, 6H); CLEM (m/z) 603 (MH^+).

55 Compuesto 91: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,09 (m, 4H), 6,97 (dd, $J = 2,1$ y 8,4 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,71-1,54 (m, 6H); CLEM (m/z): 596 (MH^+).

60 Compuesto 92: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,99 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,09 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,83 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,09 (t, $J = 9,9$ Hz, 4H), 1,73 (m, 6H); CLEM (m/z): 595 (MH^+).

65 Compuesto 93: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, J

= 8,7 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,23 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,83 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,09 (t, $J = 9,9$ Hz, 4H), 1,69 (m, 6H); CLEM (m/z): 579 (MH^+).

Compuesto 94: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,09 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 2,79 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,99 (t, $J = 11,1$ Hz, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,61 (m, 2H); CLEM (m/z): 612 (MH^+).

Compuesto 95: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,50 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J = 9,3$ Hz, 3H), 4,65 (s, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,09 (t, $J = 9,3$ Hz, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,73 (m, 6H); CLEM (m/z): 595 (MH^+).

Compuesto 96: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 4,8$ y $7,6$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 (dd, $J = 1,8$ y $8,5$ Hz, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,80 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,03 (t, $J = 10,2$ Hz, 4H), 1,73-1,57 (m, 6H); CLEM (m/z): 579 (MH^+).

Compuesto 97: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,69-7,54 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,65 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,09 (t, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,81 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,62 (s, 2H); CLEM (m/z): 619 (MH^+).

Compuesto 98: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,69-7,53 (m, 4H), 7,44 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,81 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,73-1,59 (m, 6H); CLEM (m/z): 603 (MH^+).

Compuesto 99: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 10,5$ Hz, 4H), 1,74-1,61 (m, 6H); CLEM (m/z): 646 (MH^+).

Compuesto 100: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,74-1,61 (m, 6H); CLEM (m/z): 646 (MH^+).

Compuesto 101: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,47 (s, 3H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,72-1,59 (m, 6H); CLEM (m/z): 579 (MH^+).

Compuesto 104: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,48 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,30 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,86 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,48 (s, 4H), 2,06 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 3H); CLEM (m/z): 593 (MH^+).

Compuesto 105: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,50 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J = 10,5$ Hz, 4H), 1,71 (m, 6H); CLEM (m/z): 579 (MH^+).

Compuesto 106: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,89 (m, 2H), 8,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 5,1$ y $8,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (dd, $J = 1,5$ y $8,5$ Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 12,0$ Hz, 4H), 3,23 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,65 (m, 6H); CLEM (m/z): 629 (MH^+).

Compuesto 107: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,60 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,85 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 4H); CLEM (m/z): 617 (MH^+).

Compuesto 108: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,89 (m, 2H), 8,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 5,1$ y $8,2$ Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,09 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,85 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H); CLEM (m/z): 645 (MH^+).

Compuesto 109: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,45 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 4,60 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); CLEM (m/z): 593 (MH^+).

Compuesto 110: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J =$

9,0 Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 4H); CLEM (m/z): 617 (MH^+).

5 Compuesto 111: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,88 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,67 (m, 4H); CLEM (m/z): 617 (MH^+).

10 Compuesto 112: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,66 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 10,2$ Hz, 3H), 7,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,99 (dd, $J = 2,1$ y 8,5 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,44 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,54 (m, 1H); CLEM (m/z): 593 (MH^+).

15 Compuesto 114: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,02 (dd, $J = 2,1$ y 8,8 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 6H); CLEM (m/z): 549 (MH^+).

20 Compuesto 115: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,66 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 8,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,45 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,45 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 11,4$ Hz, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,79-1,49 (m, 6H); CLEM (m/z): 593 (MH^+).

25 Compuesto 116: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,30 (m, 8H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,81 (s a, 1H), 2,67 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,66 (m, 6H); CLEM (m/z): 567 (MH^+).

30 Compuesto 117: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,46 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 3,04 (s a, 1H), 2,91 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 4H); CLEM (m/z): 593 (MH^+).

35 Compuesto 118: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,65 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,30 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,70 (m, 4H); CLEM (m/z): 607 (MH^+).

40 Compuesto 119: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,87 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,69 (m, 4H); CLEM (m/z): 660 (MH^+).

Compuesto 122: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,34 (t, $J = 5,7$ Hz, 3H), 7,07 (dd, $J = 2,4$ y 8,8 Hz, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,70 (m, 3H); CLEM (m/z): 565 (MH^+).

45 Compuesto 123: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,34 (t, $J = 5,7$ Hz, 3H), 7,07 (dd, $J = 2,4$ y 8,8 Hz, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,70 (m, 3H); CLEM (m/z): 565 (MH^+).

50 Compuesto 124: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,34 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 3H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,22 (t, $J = 10,5$ Hz, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70 (m, 2H); CLEM (m/z): 565 (MH^+).

55 Compuesto 125: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,89 (m, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,47 (m, 6H), 7,35 (dd, $J = 2,4$ y 8,1 Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,22 (t, $J = 10,2$ Hz, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,70 (m, 2H); CLEM (m/z): 579 (MH^+).

60 Compuesto 126: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,93 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 1,5$ y 4,8 Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 4,61 (m, 1H), 4,27 (c, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,03 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,70 (m, 2H); CLEM (m/z): 615 (MH^+).

65 Compuesto 129: RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (m, 6H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 2,22 (t, $J = 9,9$ Hz, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,65 (m, 2H); CLEM (m/z): 545 (MH^+).

Compuesto 130: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,01 (dd, $J = 2,1$ y $9,1$ Hz, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,19 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 2H); CLEM (m/z): 545 (MH^+).

5

Compuesto 131: CLEM (m/z): 568 (MH^+).

(a) Datos del ensayo

- 10 Los compuestos 61-131 de la Tabla 1 se ensayaron para determinar su capacidad para activar la AMPK utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE_{50} para la activación de la AMPK de los compuestos 61-131 se presentan en la Tabla 4 a continuación, en la que "A" es inferior a $0,1^\circ\mu\text{M}$; "B" es $0,1-0,5^\circ\mu\text{M}$; "C" es $0,5-1^\circ\mu\text{M}$; "D" es $1-10^\circ\mu\text{M}$; "E" es $10-50^\circ\mu\text{M}$; y "F" es $>50^\circ\mu\text{M}$.

Tabla 4	
Comp. N°	CE_{50} de AMPK
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	B
73	C
74	B
75	A
76	B
77	B
78	A
79	B
80	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	F
92	C
93	B
94	A
95	A
96	A
97	A
98	A

Tabla 4	
Comp. N°	CE ₅₀ de AMPK
99	A
100	A
101	A
104	B
105	A
106	B
107	A
108	B
109	A
110	A
111	B
112	A
114	B
115	A
116	B
117	A
118	B
119	A
122	B
123	B
124	D
125	D
126	D
129	D
130	D
131	D

Ejemplo 4

(a) Datos analíticos

5

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 3(a) y en el Esquema 4.

10 Compuesto 137: *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,56 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,17 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,89 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,13 (t, *J* = 9,9 Hz, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,69 (m, 2H); CLEM (*m/z*): 611 (MH⁺).

15 Compuesto 138: *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,50 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,69 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,24 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,06 (t, *J* = 9,9 Hz, 4H), 1,83-1,59 (m, 6H); CLEM (*m/z*): 595 (MH⁺).

20

Compuesto 139: sal de formiato de *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-

iloxi)benzo[b]tiofen-2-carboxamida. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,50 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,07 (dd, $J = 2,1$ y $9,0$ Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 4H); CLEM (m/z): 575 (MH^+).

Compuesto 142: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,06 (t, $J = 8,4$ Hz, 3H), 4,72 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 9,6$ Hz, 4H), 1,82-1,58 (m, 6H); CLEM (m/z): 595 (MH^+).

Compuesto 143: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,6$ Hz, 3H), 2,84 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,81-1,54 (s, 6H); CLEM (m/z): 595 (MH^+).

Compuesto 144: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,06 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,79 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (m, 4H); CLEM (m/z): 619 (MH^+).

Compuesto 145: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,06 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,78-1,57 (m, 6H); CLEM (m/z): 619 (MH^+).

Compuesto 146: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,06 (t, $J = 8,7$ Hz, 3H), 4,73 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,81 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,81-1,57 (m, 6H); CLEM (m/z): 619 (MH^+).

Compuesto 151: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 1,8$ y $8,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,76 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,65 (m, 4H); CLEM (m/z): 629 (MH^+).

Compuesto 152: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,45 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,73 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,76 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 4H); CLEM (m/z): 629 (MH^+).

Compuesto 153: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,46 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,84-1,58 (m, 6H); CLEM (m/z): 629 (MH^+).

Compuesto 154: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,48 (t, $J = 6,7$ Hz, 4H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 4H); CLEM (m/z): 653 (MH^+).

Compuesto 155: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,66 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,36 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,45 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,22 (m, 3H), 3,04 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 5H); CLEM (m/z): 643 (MH^+).

(b) Datos del ensayo

Los compuestos 137-141 y 143-155 de la Tabla 1 se ensayaron para determinar su capacidad para activar la AMPK utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE_{50} para la activación de la AMPK de los compuestos 137-141 y 143-155 se presentan en la Tabla 5 a continuación, en la que "A" es inferior a $0,1^\circ\mu\text{M}$; "B" es $0,1-0,5^\circ\mu\text{M}$; "C" es $0,5-1^\circ\mu\text{M}$; "D" es $1-50^\circ\mu\text{M}$ y "F" es $>50^\circ\mu\text{M}$:

Tabla 5	
Comp. N°	CE_{50} de AMPK
137	A
138	A

Tabla 5	
Comp. N°	CE ₅₀ de AMPK
139	A
144	A
145	B
146	B
151	A
152	A
153	B
154	A
155	A

Ejemplo 5

5 (a) Ejemplo de síntesis: 1-(4-fluorobencil)-N-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina (compuesto 159).

Etapas 1. 5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

10 A una solución agitada de 5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0,74 g, 5,0°mmol) en tolueno (30 ml) a temperatura ambiente se le añadieron azodicarboxilato de diisopropilo (1,21 g, 6,0°mmol), 1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ol (1,47 g, 6,0°mmol) y trifenilfosfina (1,57 g, 6,0°mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos = 1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,49 g, 79%). RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,93 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 2H) ppm; EM (EN): 376,6 (M+1).

Etapas 2. 4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se mezclaron 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,48 g, 2,4°mmol) y 5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0,75 g, 2,0°mmol), en isopropóxido de titanio (IV) puro (2,85 g, 10,0°mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (10 ml) seguido de la adición de borohidruro de sodio (0,12 g, 3,2°mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de hidróxido de sodio 0,1 N acuoso. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y el residuo se lavó con acetato de etilo (10 ml, 2 veces) y con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos = 1/4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,73 g, 65%). RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,64 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,24-1,79 (m, 12H), 1,46 (s, 9H) ppm; EM (EN): 560,6 (M+H).

Etapas 3. N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina

35 Una mezcla de 4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,73 g, 1,3°mmol) y ácido clorhídrico 4 N en dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con éter dietílico (5 ml, 2 veces) y después se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (en forma de la sal 3•HCl) en forma de un sólido de color blanquecino (0,57 g, 97%). RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz): 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,20 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 6H), 2,08 (m, 5H) ppm; EM (EN) 460,7 (M+H).

Etapas 4. 1-(4-fluorobencil)-N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina

45 A una mezcla agitada de N-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-amina•3HCl (0,06 g, 0,1°mmol) en dimetilformamida anhidra (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 1-bromometil-4-fluorobenceno (0,02 g, 0,1°mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,07 g, 0,5°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio al 30% = 20/1/0,05) para proporcionar el compuesto del título en forma de un

sólido de color blanquecino (0,05 g, 88%). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,96 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,06-2,54 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 2,14-1,74 (m, 9H), 1,49 (m, 2H) ppm; EM (EN) 568,6 (M+H).

5 (b) Datos analíticos

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 5(a) y en el Esquema 5.

10 Compuesto 158: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,53 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 2,22-1,76 (m, 12H) ppm; EM (EN) 551,6 (M+H).

15 Compuesto 159: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,96 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,06-2,54 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 2,14-1,74 (m, 9H), 1,49 (m, 2H) ppm; EM (EN) 568,6 (M+H).

20 Compuesto 160: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,60 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,79 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,16-1,73 (m, 9H), 1,51 (m, 2H) ppm; EM (EN) 575,6 (M+H).

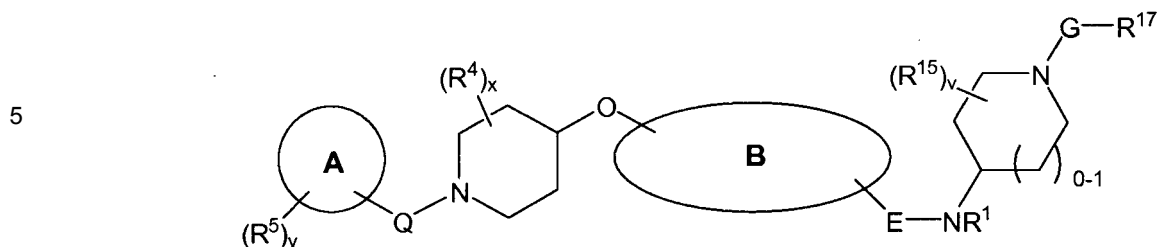
(c) Datos del ensayo

25 Los compuestos 156-160 de la Tabla 1 se ensayaron para determinar su capacidad para activar la AMPK utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE_{50} para la activación de la AMPK de los compuestos 156-160 se presentan en la Tabla 6 a continuación, en la que "A" es inferior a $0,5^\circ\mu\text{M}$; "B" es $0,5\text{-}1^\circ\mu\text{M}$; "C" es $1\text{-}100^\circ\mu\text{M}$; y "D" es $>100^\circ\mu\text{M}$:

Tabla 6	
Comp. N°	CE_{50} de AMPK
158	8
159	8
160	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, en donde

"B" representa -(arilo o heteroarilo)- sustituido con w R^3 y k R^{14} ;

E es -C(O)-, -S(O)₂- o un enlace sencillo, con la condición de que cuando "B" sea fenilo, E no sea -C(O)-;

10 R^1 es H, -(alquilo C₁-C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁-C₄);

Q y G son cada uno independientemente un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂- o -S(O)₂-; v es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{15} se selecciona independientemente de entre -(alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀-C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀-C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

15 R^{17} es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente 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;

20 cada R^3 está sustituido en un carbono benzo o pirido del sistema de anillo representado por "B" y se selecciona independientemente 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 o 3;

25 cada R^{14} está sustituido en un carbono no-benzo, no-pirido del sistema de anillo representado por "B" y se selecciona independientemente de entre (alquilo C₁-C₆), -(haloalquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)-Ar, -(alquilo C₀-C₆)-Het, -(alquilo C₀-C₆)-Cak, -(alquilo C₀-C₆)-Hca, -(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;

k es 0, 1 o 2;

30 cada R^4 se selecciona independientemente 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 R^4 en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

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

el sistema de anillo representado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;

35 cada R^5 se selecciona independientemente 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, -C(O)-Hca, -halógeno, -NO₂ y -CN; y

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

en los que

40 cada L se selecciona independientemente 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-;

cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente 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-(C₀-C₆ alquilo), -(alquilo C₀-C₆)-C(O)-(alquilo C₀-C₆) y -(alquilo C₀-C₆)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀-C₆),

cada R^9 se selecciona independientemente de entre -H, -(alquilo C₁-C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁-C₄),

45 cada R^{16} se selecciona independientemente 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 opcionalmente dos R^{16} en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,

cada Ar es un arilo opcionalmente sustituido,

cada Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido,

50 cada Cak es un cicloalquilo opcionalmente sustituido,

cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y

cada alquilo está opcionalmente sustituido,

55 en los que los sustituyentes opcionales de los 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)O⁺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;

los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono insaturados se seleccionan de entre $-R^{60}$, halo, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^+M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^+M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^+M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^+M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^+M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, y

los sustituyentes opcionales en los átomos de nitrógeno se seleccionan de entre $-R^{60}$, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^+M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^+M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$,

en donde

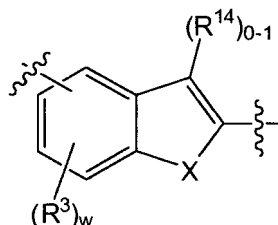
cada R^{60} es H, alquilo o heteroalquilo

cada R^{70} es H, alquilo o heteroalquilo

cada R^{80} es H, alquilo o heteroalquilo o, como alternativa, dos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, 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 el N puede tener $-H$ o una sustitución $-alquilo C_1-C_3$.

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

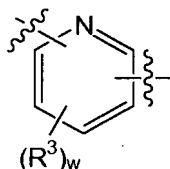
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de anillo representado por "B" es



en el que X es O o S y E es $-C(O)-$.

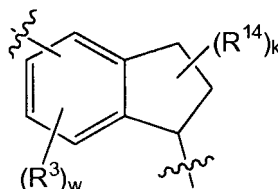
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde X es O.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de anillo representado por "B" es



y E es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de anillo representado por "B" es



y E es un enlace sencillo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 5, en donde cada R^{14} se selecciona independientemente de entre $-(alquilo C_1-C_6)$, $-(haloalquilo C_1-C_6)$, $-(alquilo C_0-C_6)-L-R^7$, $-(alquilo C_0-C_6)-NR^8R^9$, $-(alquilo C_0-C_6)-OR^{10}$, $-(alquilo C_0-C_6)-C(O)R^{10}$, $-(alquilo C_0-C_6)-S(O)_{0-2}R^{10}$, $-halógeno$, $-NO_2$ y $-CN$.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1-6, en donde Q es $-CH_2-$, un enlace sencillo, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-CH(CH_3)-$.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el sistema de anillo representado por "A" es fenilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde y no es cero y al menos un 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), NO_2 y -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual se une al grupo -C(O)-.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde w es 0.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde k es 0.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde x es 0.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^1 es H.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde n es 1 o 2.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

w es 0, 1 o 2;

cada R^3 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -(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)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-C(O) R^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-S(O) $_{0-2}R^{10}$, -halógeno, - NO_2 y -CN;

y es 0, 1, 2 o 3;

cada R^5 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -(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)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-C(O) R^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-S(O) $_{0-2}R^{10}$, -halógeno, - NO_2 y -CN;

Q es un enlace sencillo, - CH_2 -, -C(O)- o -S(O) $_2$ -;

x es 0, 1 o 2;

cada R^4 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -(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)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-C(O) R^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-S(O) $_{0-2}R^{10}$, -halógeno, - NO_2 y -CN;

v es 0, 1 o 2;

cada R^{15} se selecciona de entre el grupo que consiste en -(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)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-C(O) R^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-S(O) $_{0-2}R^{10}$, -halógeno, - NO_2 y -CN o dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

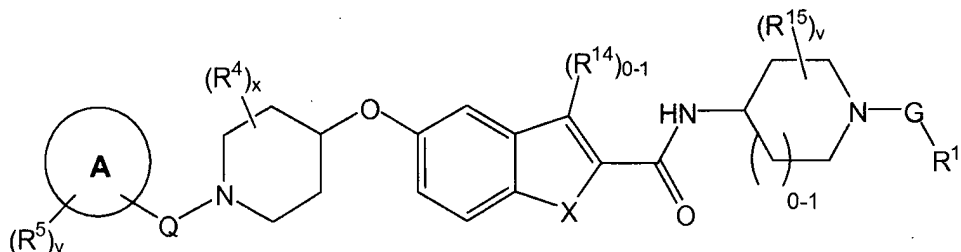
G es - CH_2 -, -CH(CH_3)-, -C(O)- o -S(O) $_2$ -; y

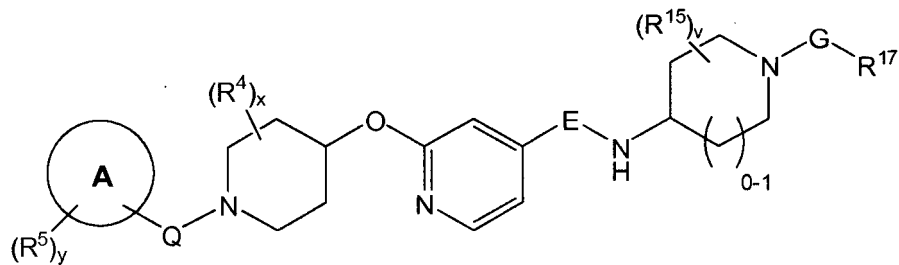
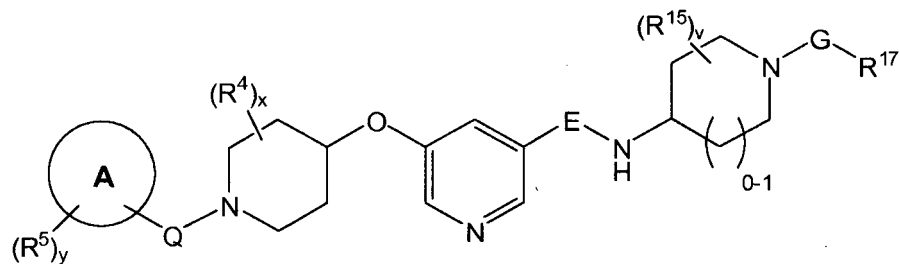
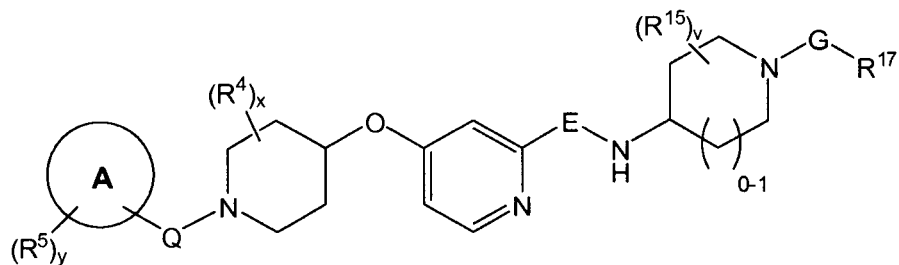
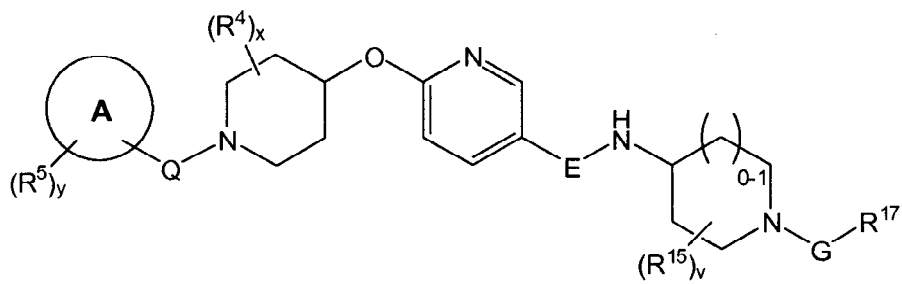
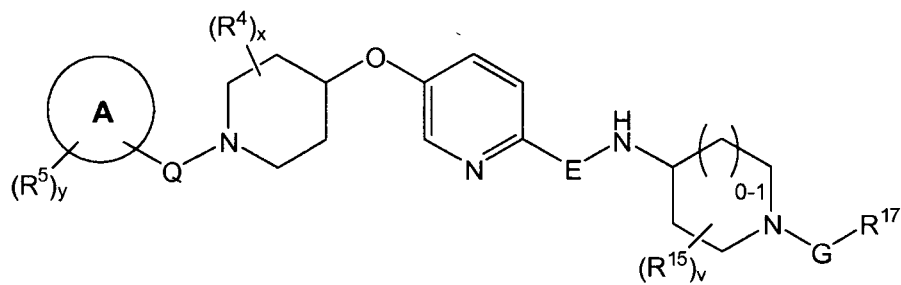
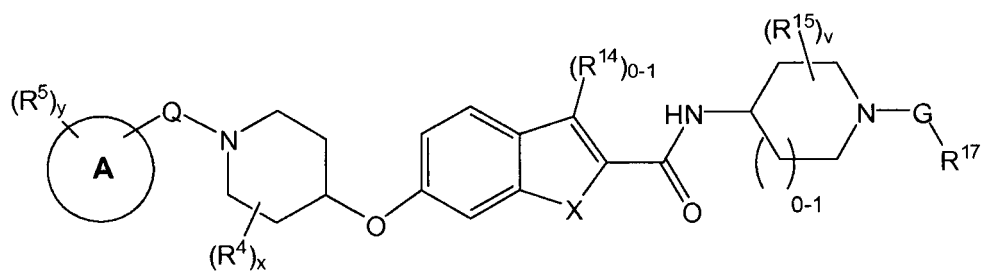
R^{17} es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -(alquilo C_1-C_3), -(haloalquilo C_1-C_3), -(alquilo C_0-C_3)- $L-R^7$, -(alquilo C_0-C_3)- NR^8R^9 , -(alquilo C_0-C_3)- OR^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-C(O) R^{10} , -(alquilo C_0-C_3)-S(O) $_{0-2}R^{10}$, -halógeno, - NO_2 y -CN,

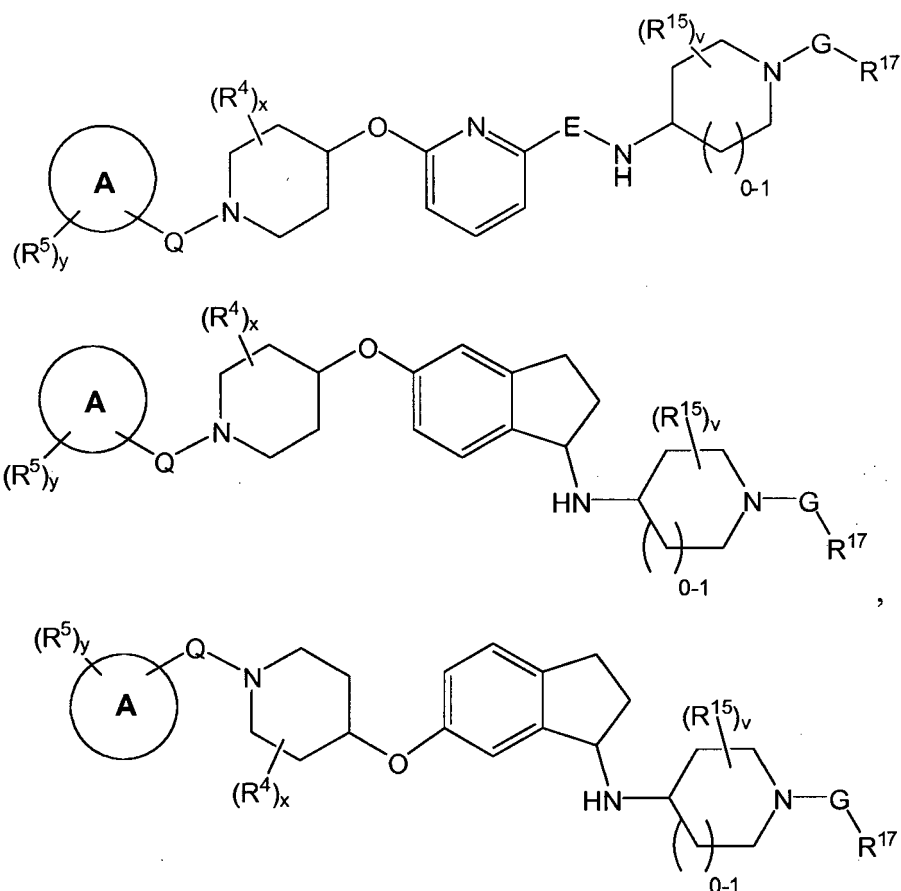
en donde cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente de entre H, -(alquilo C_1-C_2), -(haloalquilo C_1-C_2), -(alquilo C_0-C_2)-L-(alquilo C_0-C_2), -(alquilo C_0-C_2)- NR^9 (alquilo C_0-C_2), -(alquilo C_0-C_2)-O-(alquilo C_0-C_2), -(alquilo C_0-C_2)-C(O)-(alquilo C_0-C_2) y -(alquilo C_2-C_2)-S(O) $_{0-2}$ -(alquilo C_0-C_2) y cada R^9 se selecciona independientemente de entre -H, -(alquilo C_1-C_4) y -C(O)O-(alquilo C_1-C_4).

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde w es 0 y k es 0.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que tienen la fórmula estructural







en las que

X es O o S;

E es -C(O)- o -S(O)₂;

R¹⁴ es halo, -(alquilo C₁-C₄) o -(haloalquilo C₁-C₄) no sustituido; y es 0, 1, 2 o 3;

cada R⁵ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -(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;

el sistema de anillo representado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;

Q es un enlace sencillo, -CH₂-, -C(O)- o -S(O)₂;

x es 0, 1 o 2;

cada R⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en -(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;

v es 0, 1 o 2;

cada R¹⁵ se selecciona independientemente de entre el grupo que en -(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 o dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

G es -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(O)- o -S(O)₂; y

R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre -(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 donde

cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente 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 C₂-C₂)-S(O)₀₋₂(alquilo C₀-C₂), y

cada R⁹ se selecciona independientemente de entre -H, -(alquilo C₁-C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁-C₄).

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde X es 0 y v es 0.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

5-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)picolinamida;

[illegible]

N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
5 *N*-(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
10 *N*-metil-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
15 *N*-metil-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)-*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-isonicotinoil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
20 *N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-metil-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-*N*-metil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
N-metil-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-
25 carboxamida;
(*R*)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
(*R*)-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
(*R*)-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
(*R*)-*N*-(1-isonicotinoilpirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
30 (*R*)-*N*-(1-(piridin-3-ilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida;
(*S*)-5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;
(*S*)-5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;
5-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;
5-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;
35 5-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;
5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;
5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida;
5-(1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)benzofuran-2-carboxamida, sal de
formiato;
40 *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-5-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
45 *N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
N-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
N-(1-(2-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
3-cloro-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-
carboxamida;
50 3-cloro-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-
carboxamida;
3-cloro-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-
carboxamida;
3-cloro-*N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-
55 carboxamida;
3-cloro-*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;
1-(piridin-4-ilmetil)-*N*-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)piperidin-4-amina;
1-(4-fluorobencil)-*N*-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)piperidin-4-amina; o
4-((4-(5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo.

20. Una composición farmacéutica que comprende:

al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables; y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo.

21. Un producto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 20 para su uso en un método para la activación de la vía de la AMPK en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del producto.

5

22. Un producto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para su uso en un método para reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad efectiva del producto.

10

23. Un producto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo, o una cantidad eficaz de una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para su uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad efectiva del producto.

15

24. Un producto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo, o una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para su uso en un método para tratar o prevenir la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad efectiva del producto.