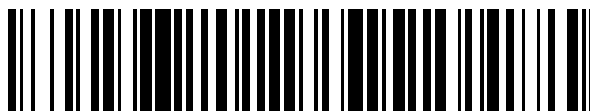


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 340**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2008 E 08860063 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2231666**

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

30 Prioridad:

12.12.2007 US 13124

12.12.2007 US 13114

21.12.2007 US 16402

21.12.2007 US 16405

21.12.2007 US 16406

03.07.2008 US 78209

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2015

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

1180 VETERANS BOULEVARD

SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:

DARWISH, IHAB S.;

YU, JIAXIN;

HONG, HUI;

SINGH, RAJINDER;

THOTA, SAMBAIAH y

XU, XIANG

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 553 340 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**

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

Antecedentes de la técnica

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

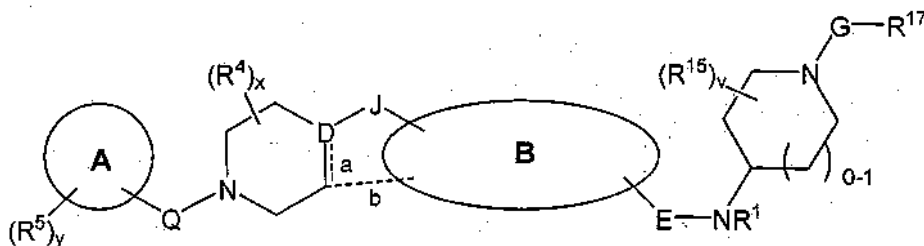
20 La adiponectina se enlaza a sus receptores en hígado y músculo esquelético y activa de ese modo la ruta de proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK). Los receptores de adiponectina 1 y 2 son unas proteínas enlazadas a membrana que se hallan en músculo esquelético y tejido del hígado. Al ser una enzima de múltiples sustratos, AMPK regula una diversidad de procesos metabólicos, tales como el transporte de glucosa, la glicólisis y el metabolismo de los lípidos. Esta actúa como un sensor de homeostasis de energía celular y se activa en respuesta a determinadas hormonas y contracción muscular así como a señales de tensión metabólica intracelular tales como ejercicio, isquemia, hipoxia y privación de nutrientes. Una vez que se activa, AMPK activa las rutas catabólicas (tales como oxidación de ácidos grasos y glicólisis) y desactiva las rutas que consumen ATP (tales como la lipogénesis).

30 La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina al estimular directamente la captación de glucosa en adipocitos y músculo y al aumentar la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo, dando como resultado unos niveles de ácidos grasos en circulación reducidos y unos contenidos de triglicéridos intracelulares reducidos. Además, la adiponectina disminuye la concentración de glicógeno mediante la reducción de la actividad de la glicógeno sintasa. La adiponectina también desempeña un papel protector frente a la inflamación y la aterosclerosis. Esta suprime la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales vasculares y la producción de citocina procedente de macrófagos, inhibiendo de este modo los procesos inflamatorios que tienen lugar durante las fases tempranas de la aterosclerosis. Lo que se necesita son compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos para tratar patologías que están asociadas con los niveles de adiponectina en circulación, tales como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular.

45 El documento WO2005/061442 divulga agonistas del receptor opioide. El documento WO2006/101434 divulga derivados de indol como ligandos de receptor CB1¹.

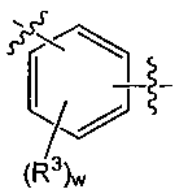
Sumario

50 La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula estructural



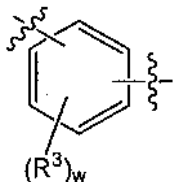
o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos, en la que

55 a) "B" representa



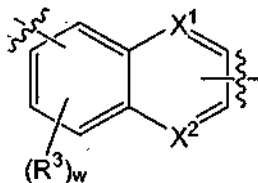
la línea de puntos que se denota mediante "b" es un enlace simple, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace, J es -N(R³⁸)- y D es un carbono;

5 b) "B" representa



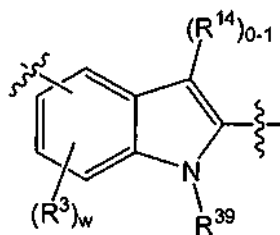
la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, J es -N(R³⁸)- y D es un carbono;

10 c) "B" representa



en la que X¹ y X² son, de forma independiente, un carbono o N, J es -O-, -N(R³⁸)-, -CH₂-, -CH(R²⁶)- o -C(R²⁶)₂-, la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, es un enlace simple o un doble enlace, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace o está ausente, con la condición de que si la línea de puntos que se denota mediante "b" es un doble enlace, entonces la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y D es un carbono o N cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y un carbono cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace; o

20 d) "B" representa



en la que R¹⁴ es -(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 R³⁹ es H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄), J es -O-, -N(R³⁸)-, -CH₂-, -CH(R²⁶)- o -C(R²⁶)₂-, la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, es un enlace simple o un doble enlace, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace o está ausente, con la condición de que si la línea de puntos que se denota mediante "b" es un doble enlace, entonces la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y D es un carbono o N cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y un carbono cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace;

y en los que

E es -C(O)-, -S(O)₂- o un enlace simple;

R¹ es H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄);

Q y G son cada uno, de forma independiente, un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂;

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

cada R¹⁵ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma

- independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0.2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$;
- 5 cada R^3 está sustituido en un carbono de benzo, de pirido o de pirazino del sistema de anillo que se denota mediante "B" y se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0.2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$;
- w es 0, 1, 2 o 3;
- 10 cada R^4 se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0.2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^4 en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;
- x es 0, 1, 2, 3 o 4;
- el sistema de anillo que se denota mediante "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;
- 15 cada R^5 se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0.2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, e y es 0, 1, 2, 3 o 4,
- o y es 1 y R^5 es $-\text{C(O)-Hca}$;
- en los que
- 20 cada L se selecciona, de forma independiente, de entre $-\text{NR}^9\text{C(O)O-}$, $-\text{OC(O)NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(O)-N}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(O)S-}$, $-\text{SC(O)NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(O)-}$, $-\text{C(O)-NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(S)O-}$, $-\text{OC(S)NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(S)-NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(S)S-}$, $-\text{SC(S)NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(S)-}$, $-\text{C(S)NR}^9$, $-\text{SC(O)NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(S)-}$, $-\text{S(O)}_{0.2}$, $-\text{C(O)O}$, $-\text{OC(O)-}$, $-\text{C(S)O-}$, $-\text{OC(S)-}$, $-\text{C(O)S-}$, $-\text{SC(O)-}$, $-\text{C(S)S-}$, $-\text{SC(S)O-}$, $-\text{SC(O)O-}$, $-\text{OC(O)S-}$, $-\text{SC(S)O-}$, $-\text{OC(S)S-}$, $-\text{NR}^9\text{C(NR}^9\text{)NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9$ y $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9$;
- 25 cada R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L}(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^9(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-O}(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)}(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, y $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0.2}(\text{alquilo } C_0 - C_6)$;
- 30 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, de entre $-\text{H}$, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C(O)}(\text{alquilo } C_1 - C_4)$ y $-\text{C(O)O}(\text{alquilo } C_1 - C_4)$;
- 35 cada R^{16} se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0.2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y opcionalmente dos de R^{16} en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,
- 40 cada R^{26} se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-S(O)}_{0.2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y opcionalmente dos de R^{26} en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,
- 45 cada R^{38} se selecciona, de forma independiente, de entre $-\text{H}$, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C(O)}(\text{alquilo } C_1 - C_4)$ y $-\text{C(O)O}(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y cada alquilo está opcionalmente sustituido,
- 50 en los que sustituyentes opcionales en átomos de carbono saturados se seleccionan de entre $-\text{R}^{60}$, halo, $-\text{O}^{\text{M}^+}$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^{\text{M}^+}$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $=\text{NR}^{70}$, $=\text{N-OR}^{70}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_2\text{O}^{\text{M}^+}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^{\text{M}^+}$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P(O)(O)}_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70})\text{O}^{\text{M}^+}$, $-\text{P(O)(OR}^{70})_2$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{C(O)O}^{\text{M}^+}$, $-\text{C(O)OR}^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C(NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OC(O)O}^{\text{M}^+}$, $-\text{OC(O)OR}^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})\text{R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$;
- 55 sustituyentes opcionales en átomos de carbono insaturados se seleccionan de entre $-\text{R}^{60}$, halo, $-\text{O}^{\text{M}^+}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^{\text{M}^+}$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{70}$, $-\text{S(O)}_2\text{O}^{\text{M}^+}$, $-\text{S(O)}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OS(O)}_2\text{O}^{\text{M}^+}$, $-\text{OS(O)}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P(O)(O)}_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P(O)(OR}^{70})\text{O}^{\text{M}^+}$, $-\text{P(O)(OR}^{70})_2$, $-\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{C(NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{C(O)OR}^{70}$, $-\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C(NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC(O)R}^{70}$, $-\text{OC(S)R}^{70}$, $-\text{OC(O)OR}^{70}$, $-\text{OC(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(S)OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(O)NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})\text{R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C(NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$;

en los que

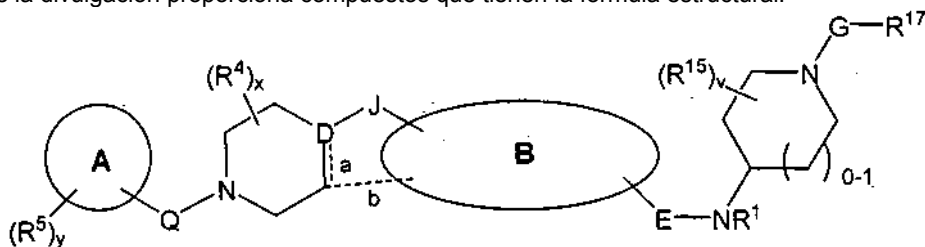
- 60 cada R^{60} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada R^{70} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada R^{80} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada M^+ es un contraión con una carga positiva individual neta.

- 65 También se divulgan en el presente documento composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de tales composiciones incluyen las que tienen por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido que se han descrito en lo que antecede.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye métodos para modular el metabolismo en sujetos. Por consiguiente, también se divulgan métodos para tratar trastornos metabólicos usando los compuestos y composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento.

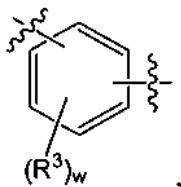
5 **Descripción detallada**

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



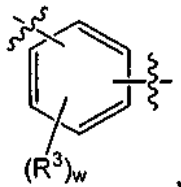
10 o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos, en la que

a) "B" representa



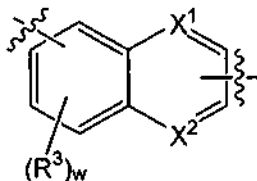
15 la línea de puntos que se denota mediante "b" es un enlace simple, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace, J es -N(R³⁸)- y D es un carbono;

b) "B" representa



20 la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, J es -N(R³⁸)- y D es un carbono;

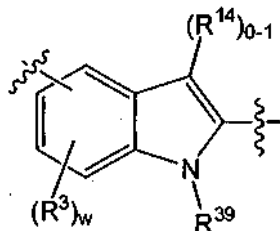
c) "B" representa



25 en la que X¹ y X² son, de forma independiente, un carbono o N, J es -O-, -N(R³⁸)-, -CH₂-, -CH(R²⁶)- o -C(R²⁶)₂-, la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, es un enlace simple o un doble enlace, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace o está ausente, con la condición de que si la línea de puntos que se denota mediante "b" es un doble enlace, entonces la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y D es un carbono o N cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y un carbono cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace; o

30

d) "B" representa



5 en la que R^{14} es $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y R^{39} es H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C(O)}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$ o $-\text{C(O)O}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, J es $-\text{O}$, $-\text{N(R}^{38})$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH(R}^{26})$ o $-\text{C(R}^{26})_2$, la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, es un enlace simple o un doble enlace, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace o está ausente, con la condición de que si la línea de puntos que se denota mediante "b" es un doble enlace, entonces la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y
10 D es un carbono o N cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y un carbono cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace;

y en los que

15 E es $-\text{C(O)}$ -, $-\text{S(O)}_2$ - o un enlace simple;
 R^1 es H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C(O)}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$ o $-\text{C(O)O}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$;
 Q y G son cada uno, de forma independiente, un enlace, $-\text{CH}_2$ -, $-\text{C(H)(R}^{16})$ -, $-\text{C(R}^{16})_2$ -, L o $-\text{S(O)}_2$;
 v es 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada R^{15} se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;
 R^{17} es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$;
 25 cada R^3 está sustituido en un carbono de benzo, de pirido o de pirazino del sistema de anillo que se denota mediante "B" y se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$;
 w es 0, 1, 2 o 3;
 30 cada R^4 se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^4 en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;
 x es 0, 1, 2, 3 o 4;
 el sistema de anillo que se denota mediante "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;
 35 cada R^5 se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, e y es 0, 1, 2, 3 o 4,
 o y es 1 y R^5 es $-\text{C(O)-Hca}$;

40 en los que
 cada L se selecciona, de forma independiente, de entre $-\text{NR}^9\text{C(O)O}$ -, $-\text{OC(O)NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{C(O)-NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{C(O)S}$ -, $-\text{SC(O)NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{C(O)}$ -, $-\text{C(O)-NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{C(S)O}$ -, $-\text{OC(S)NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{C(S)-NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{C(S)S}$ -, $-\text{SC(S)NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{C(S)}$ -, $-\text{C(S)NR}^9$ -, $-\text{SC(O)NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{C(S)}$ -, $-\text{S(O)}_{0-2}$ -, $-\text{C(O)O}$ -, $-\text{OC(O)}$ -, $-\text{C(S)O}$ -, $-\text{OC(S)}$ -, $-\text{C(O)S}$ -, $-\text{SC(O)}$ -, $-\text{C(S)S}$ -, $-\text{SC(S)}$ -, $-\text{OC(O)O}$ -, $-\text{SC(O)O}$ -, $-\text{OC(O)S}$ -, $-\text{SC(S)O}$ -, $-\text{OC(S)S}$ -, $-\text{Nk}^9\text{C(NR}^9)\text{NR}^9$ -, $-\text{NR}^9\text{SO}_2$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^9$ - y $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9$ -,
 cada R^6 , R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L}-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^9(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-O}-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)}-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, y $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$,
 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, de entre $-\text{H}$, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C(O)}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$ y $-\text{C(O)O}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$,
 cada R^{16} se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y opcionalmente dos de R^{16} en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,
 55 cada R^{26} se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-L-R}^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-OR}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-C(O)R}^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y opcionalmente dos de R^{26} en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,

cada R^{38} se selecciona, de forma independiente, de entre -H, -(alquilo $C_1 - C_4$), -C(O)-(alquilo $C_1 - C_4$) y -C(O)O-(alquilo $C_1 - C_4$), cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y cada alquilo está opcionalmente sustituido,

5 en los que sustituyentes opcionales en átomos de carbono saturados se seleccionan de entre $-R^{60}$, halo, $-O^+M^+$, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $=S$, $-NR^{80}R^{80}$, NR^{70} , $=N-OR^{70}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_2O^+M^+$, $-SO_2OR^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_2O^+M^+$, $-OSO_2OR^{70}$, $-P(O)(O)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^+M^+$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^+M^+$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-WO^{70}(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$,

10 sustituyentes opcionales en átomos de carbono insaturados se seleccionan de entre $-R^{60}$, halo, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, y

15 sustituyentes opcionales en 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 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$,

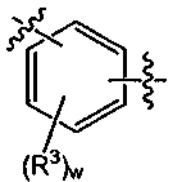
20 en los que
 25 cada R^{60} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada R^{70} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada R^{80} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada M^+ es un contraión con una carga positiva individual neta.

30 En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), R^{38} es -H. En otras realizaciones, R^{38} es -(alquilo $C_1 - C_4$), por ejemplo, metilo, etilo o propilo. En otras realizaciones, R^{38} es -C(O)-(alquilo $C_1 - C_4$), por ejemplo, acetilo. En otras realizaciones, R^{38} es -C(O)-O-(alquilo $C_1 - C_4$), por ejemplo, -C(O)-O-f-butilo. En determinadas realizaciones, no está sustituido alquilo alguno de R^{38} con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

35 En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), cada R^{26} se selecciona, de forma independiente, de entre (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, de forma independiente, de entre H, -(alquilo $C_1 - C_2$), -(haloalquilo $C_1 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)-L-(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- NR^9 (alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)-O-(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- $C(O)$ -(alquilo $C_0 - C_2$) y -(alquilo $C_0 - C_2$)- $S(O)_{0-2}$ -(alquilo $C_0 - C_2$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En determinadas realizaciones, cada R^{26} es metilo, etilo, propilo, o dos R^{26} se juntan para formar un oxo.

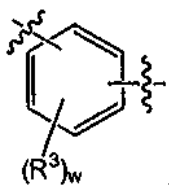
45 En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), E es -C(O)-. En otras realizaciones, E es -S(O)₂-

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), "B" representa



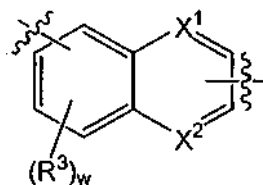
50 la línea de puntos que se denota mediante "b" es un enlace simple, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace, J es -N(R^{38})- y D es un carbono. En una de tales realizaciones, E es -C(O)-.

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



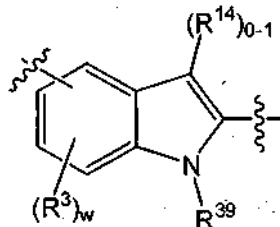
la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, J es $-N(R^{38})-$ y D es un carbono. En una de tales realizaciones, E es $-C(O)-$.

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



10 en la que X^1 y X^2 son, de forma independiente, un carbono (por ejemplo, CH o C sustituido con uno de los w grupos R^3) o N, J es $-O-$, $-N(R^{38})-$, $-CH_2-$, $-CH(R^{26})-$ o $-C(R^{26})_2-$, la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, es un enlace simple o un doble enlace, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace o está ausente, con la condición de que si la línea de puntos que se denota mediante "b" es un doble enlace, entonces la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y D es un carbono o N cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y un carbono cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace; o
15 cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace. En una de tales realizaciones, E es $-C(O)-$. En determinadas realizaciones, uno de X^1 y X^2 es N y el otro es un carbono. En otras realizaciones, tanto X^1 como X^2 son un carbono. Los enlaces flotantes indican la unión en cualquier carbono del sistema de anillo. En algunas realizaciones, por ejemplo, el resto J se encuentra en un anillo del sistema de anillo, y el resto E se encuentra en el
20 otro anillo del naftaleno, y cualesquiera grupos R^3 pueden encontrarse en uno u otro anillo del sistema de anillos condensados.

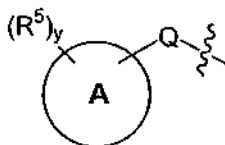
En otras realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), "B" representa



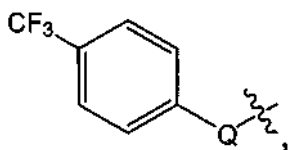
25 en la que R^{14} se selecciona de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-L-R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-NR^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-OR^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-C(O)R^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-S(O)_{0-2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, R^{39} es H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-C(O)-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$ o $-C(O)O-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, J es $-O-$, $-N(R^{38})-$, $-CH_2-$, $-CH(R^{26})-$ o $-C(R^{26})_2-$, la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, es un enlace simple o un doble enlace, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace o está ausente, con la condición de que si la línea de puntos que se denota mediante "b" es un doble enlace, entonces la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y D es un carbono o N cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y un carbono cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace; cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace. En determinadas realizaciones, E es $-C(O)-$. En determinadas realizaciones, un R^{14} puede estar sustituido en el carbono del pirrolo. Por ejemplo, en una realización, R^{14} se selecciona de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-L-R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-NR^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-OR^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-C(O)R^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-S(O)_{0-2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_2)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-L-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-NR^9(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-O-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-C(O)-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$ y $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-S(O)_{0-2}-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. R^{14} puede ser, por ejemplo, halo (por ejemplo, $-\text{Cl}$ o $-\text{F}$), ciano, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$ (por ejemplo, metilo o etilo) no sustituido, o $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares) no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{14} es H o metilo; en otras, R^{14} es halo (por ejemplo, Cl). En otras realizaciones, no está sustituido R^{14} alguno en el carbono del pirrolo.

En los compuestos que se divulgan en el presente documento, Q es $-S(O)_2-$, L o $-(\text{alquilo } C_0 - C_1)-$ en el que cada carbono del (alquilo $C_0 - C_1$) está sustituido, de forma opcional e independiente, con uno o dos R^{16} , en los que cada R^{16} se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-L-R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-NR^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-OR^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-C(O)R^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-S(O)_{0.2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^{16} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-L-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-NR^9$ (alquilo $C_0 - C_6$), $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-O-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-C(O)-(alquilo } C_0 - C_6)$, y $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-S(O)_{0.2}$ (alquilo $C_0 - C_6$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en compuestos particulares, cada R^{16} es $-(\text{alquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-L-R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-NR^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-OR^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-C(O)R^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-S(O)_{0.2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, y dos R^{16} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_2)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-L-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-NR^9$ (alquilo $C_0 - C_2$), $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-O-(\text{alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-C(O)-(alquilo } C_0 - C_2)$ y $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-S(O)_{0.2}$ (alquilo $C_0 - C_2$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En determinadas realizaciones, Q tiene como máximo un R^{16} o un oxo que está sustituido en el mismo. Q puede ser, por ejemplo, un $-(\text{alquilo } C_0 - C_1)-$ no sustituido. En otras realizaciones, Q es un (alquilo C_1) que tiene como su única sustitución un único grupo oxo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, Q es $-\text{CH}_2-$; un enlace simple; $-S(O)_2-$; $-C(O)-$; o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

En determinadas realizaciones de los compuestos de la fórmula estructural (I), el resto



es



por ejemplo, p-(trifluorometil)fenilo.

El número de sustituyentes en el sistema de anillo que se denota mediante "A", y, es 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, en algunas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), y es 0, 1, 2 o 3, tal como 1. En una realización, y no es cero y por lo menos un R^5 es halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$, $-O-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-O-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-C(O)-(alquilo } C_0 - C_4)$, $-C(O)O-(alquilo } C_0 - C_4)$, $-C(O)N(alquilo } C_0 - C_4)(alquilo } C_0 - C_4)$, NO_2 o, cuando y es 1, $-C(O)-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al $-C(O)-$, y en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

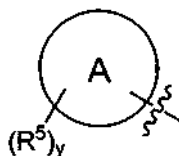
En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), cada R^5 se selecciona, de forma independiente, de entre $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-L-R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-NR^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-OR^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-C(O)R^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-S(O)_{0.2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_6)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_6)$ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-L-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-NR^9$ (alquilo $C_0 - C_6$), $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-O-(\text{alquilo } C_0 - C_6)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-C(O)-(alquilo } C_0 - C_6)$ y $-(\text{alquilo } C_0 - C_6)-S(O)_{0.2}$ (alquilo $C_0 - C_6$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R^5 es $-(\text{alquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_3)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-L-R^7$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-NR^8R^9$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-OR^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-C(O)R^{10}$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_3)-S(O)_{0.2}R^{10}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, $-(\text{alquilo } C_1 - C_2)$, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-L-(alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-NR^9$ (alquilo $C_0 - C_2$), $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-O-(alquilo } C_0 - C_2)$, $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-C(O)-(alquilo } C_0 - C_2)$ y $-(\text{alquilo } C_0 - C_2)-S(O)_{0.2}$ (alquilo $C_0 - C_2$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

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

55

En los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), el sistema de anillo que se denota mediante "A" es fenilo o un heteroarilo monocíclico. En una realización, cuando el sistema de anillo "A" es fenilo, Q es un -(alquilo C₀ - C₁)- opcionalmente sustituido con oxo, y opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶. Por ejemplo, Q puede ser un -(alquilo C₁)- que tiene su única sustitución un único oxo, o un -(alquilo C₀ - C₁)- no sustituido. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, Q es -CH₂-; un enlace simple; -S(O)₂-; -C(O)-; o -CH(CH₃)-.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), el sistema de anillo que se denota mediante "A" es un fenilo. En una realización, y es 1 y R⁵ está unido al fenilo en la posición *para* en relación con Q. En otra realización, y es 1 y R⁵ es 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 o cuando y es 1, -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, y en los que no está sustituido (alquilo C₀ - C₄) o (alquilo C₁ - C₄) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. R⁵ puede ser, por ejemplo, -Cl, -F, ciano, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi. En otra realización, el resto



es un 3,4-dihalofenilo.

En otra realización de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (I), el sistema de anillo que se denota mediante "A" es un heteroarilo monocíclico. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el sistema de anillo que se denota mediante "A" es un piridilo, un tienilo o un furanilo. En una realización, cuando el sistema de anillo "A" es heteroarilo, Q es un -(alquilo C₀ - C₁)- opcionalmente sustituido con oxo, y opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶. Por ejemplo, Q puede ser un -(alquilo C₁)- que tiene su única sustitución un único oxo, o un -(alquilo C₀ - C₁)- no sustituido. En determinadas realizaciones, Q es -CH₂-; un enlace simple; -S(O)₂-; -C(O)-; o -CH(CH₃)-.

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, R¹ es -H. En otras realizaciones, R¹ es (alquilo C₁ - C₄), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

En los compuestos que se divulgan en el presente documento, los restos pirrolidinilo o piperidinilo que están unidos al R¹ que porta un átomo de N están sustituidos en su posición 1. Por ejemplo, en una realización, el resto está sustituido en su posición 1 con -(alquilo C₀ - C₁)-arilo o -(alquilo C₀ - C₁)-heteroarilo, por ejemplo, -(alquilo no sustituido C₀ - C₁)-arilo o -(alquilo no sustituido C₀ - C₁)-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 que está sustituido con un grupo de retirada de electrones; o con un piridinilmetilo opcionalmente sustituido con un grupo de retirada de electrones. Por ejemplo, el bencilo o piridinilmetilo puede estar sustituido con un grupo de retirada de electrones que se selecciona de entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo 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 que se divulgan en el presente documento, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un piridinilmetilo opcionalmente sustituido, un furanilmetilo opcionalmente sustituido, un tienilmetilo opcionalmente sustituido, un oxazolilmetilo opcionalmente sustituido, o un imidazolilmetilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el pirrolidinilo o el piperidinilo puede estar sustituido con un piridinilmetilo no sustituido, un furanilmetilo no sustituido, un tienilmetilo no sustituido, un oxazolilmetilo no sustituido, o un imidazolilmetilo no sustituido. En otras realizaciones, el resto pirrolidinilo o piperidinilo puede estar sustituido con un piridinilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, oxazolilmetilo o imidazolilmetil sustituido con un grupo de retirada de electrones tal como se ha descrito en lo que antecede.

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con -L-arilo o -L-heteroarilo, en los que los arilo y heteroarilo pueden ser, por ejemplo, tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a -(alquilo C₀ - C₁)-arilo o -(alquilo C₀ - C₁)-heteroarilo. En una de tales realizaciones, L es -C(O)-NR⁹-, tal como -C(O)-NH-.

En otras realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con -C(O)-heteroarilo, -C(O)-arilo, -S(O)₂-heteroarilo, o -S(O)₂-arilo, en los que dichos arilo y heteroarilo pueden ser, por ejemplo, tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a -(alquilo C₀ - C₁)-arilo o -(alquilo C₀ - C₁)-heteroarilo. En una realización, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está

sustituido en su posición 1 con -C(O)-heteroarilo o -C(O)-arilo; en otra realización, este está sustituido en su posición 1 con -S(O)₂-heteroarilo o -S(O)₂-arilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un benzoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido con un grupo de retirada de electrones tal como se ha descrito en lo que antecede); o con un nicotinilo, isonicotinilo o picolinilo

5 opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un grupo de retirada de electrones tal como se ha descrito en lo que antecede). En otras realizaciones, el resto pirrolidinilo o piperidinilo está sustituido en su posición 1 con un benzoílo no sustituido; o un nicotinoílo, isonicotinoílo o picolinoílo no sustituido.

En los compuestos de la invención, el número de sustituyentes en carbonos de benzo, de pirido o de pirazino del sistema de anillo que está representado por "B", w, es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, en una realización, w es 0, 1 o 2. En otra realización, w es 0. En otras realizaciones, w es por lo menos 1, y por lo menos un R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo C₁ - C₄), -O-(fluoroalquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), -S(O)₂O-(alquilo C₀ - C₄) y NO₂. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, por lo menos un R³ es halo (por ejemplo, cloro) o -(alquilo C₁ - C₄) (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). En determinadas realizaciones, un R³ está sustituido en el sistema de anillo "B" en una posición de anillo de benzo, de pirido o de pirazino en la posición *meta* en relación con el resto J.

10

15

En los compuestos de la invención cada R³ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-O-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)-(alquilo C₀ - C₆), y -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₀ - C₆), y en los que no está sustituido

20

25

alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R³ es -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)_{0,2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₂), -(haloalquilo C₁ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-L-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-NR⁹(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-O-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-C(O)-(alquilo C₀ - C₂) y -(alquilo C₀ - C₂)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₀ - C₂), y en los que no está sustituido

30

alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, cada R³ es halo (por ejemplo, cloro) o -(alquilo C₁ - C₄) (por ejemplo, metilo, etilo o propilo).

En determinadas realizaciones de los compuestos de la invención, w es por lo menos uno, y por lo menos un R³ es -NR⁸R⁹. Por ejemplo, en una realización, w es 1. En determinadas de tales realizaciones, R³ está sustituido en el sistema de anillo "B" en una posición de anillo de benzo, de pirido o de pirazino en la posición *meta* en relación con el resto J.

35

En otras realizaciones de los compuestos de la invención, w es por lo menos uno, y por lo menos un R³ es -(alquilo C₀ - C₃)-Y¹-(alquilo C₁ - C₃)-Y²-(alquilo C₀ - C₃), en el que cada uno de Y¹ e Y² es, de forma independiente, L, -O-, -S- o -NR⁹-. Por ejemplo, en una realización, w es 1. En determinadas de tales realizaciones, R³ está sustituido en el sistema de anillo "B" en una posición de anillo de benzo, de pirido o de pirazino en la posición *meta* en relación con el resto J. En una realización particular, R³ es -CH₂-N(CH₃)-CH₂-C(O)-OCH₃.

40

En determinadas realizaciones de los compuestos de la invención cada R¹⁴ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, y similares), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en los que cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-O-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)-(alquilo C₀ - C₆), y -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₀ - C₆), y en los que no está sustituido

45

50

alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R¹⁴ se selecciona, de forma independiente, 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, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₂), -(haloalquilo C₁ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-L-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-NR⁹(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-O-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-C(O)-(alquilo C₀ - C₂) y -(alquilo C₀ - C₂)-S(O)_{0,2}-(alquilo C₀ - C₂), y en los que no está sustituido

55

60

alquilo o haloalquilo alguno 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) (por ejemplo, metilo o etilo) no sustituido o -(haloalquilo C₁ - C₄) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares) no sustituido.

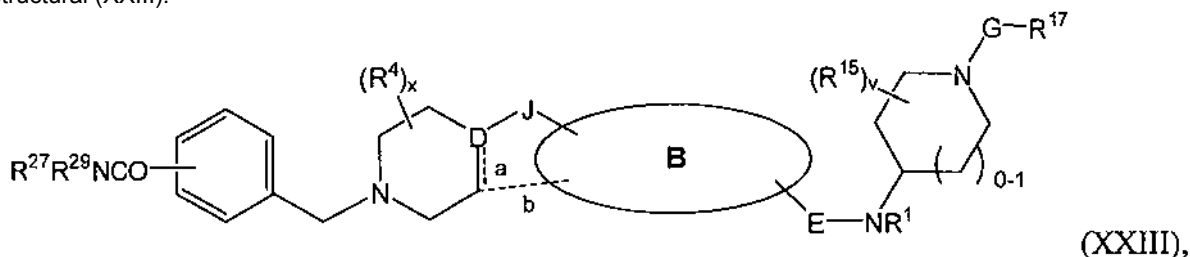
En los compuestos que se divulgan en el presente documento de la invención el número de sustituyentes en el anillo de azacicloalquilo, x, es 0, 1, 2, 3 o 4. En una realización, x es 0, 1, 2 o 3. Por ejemplo, x puede ser 0, o puede ser 1 o 2.

65

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (XXII), cada R^{15} se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo $C_1 - C_6$), -(haloalquilo $C_1 - C_6$) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), -(alquilo $C_0 - C_6$)- $L-R^7$, -(alquilo $C_0 - C_6$)- NR^8R^9 , -(alquilo $C_0 - C_6$)- 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 $-CN$ y dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(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 no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Por ejemplo, en una realización, cada R^{15} 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 $-CN$ y dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo, en los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo $C_1 - C_2$), -(haloalquilo $C_1 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- L -(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- NR^9 (alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- O -(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- $C(O)$ -(alquilo $C_0 - C_2$) y -(alquilo $C_0 - C_2$)- $S(O)_{0-2}$ -(alquilo $C_0 - C_2$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, un R^{15} es $-C(O)NR^9$ (alquilo $C_0 - C_6$), que puede estar enlazado, por ejemplo, en una posición alfa en relación con el nitrógeno de la piperidina, o en la posición que está ligada al $-N(R^1)$.

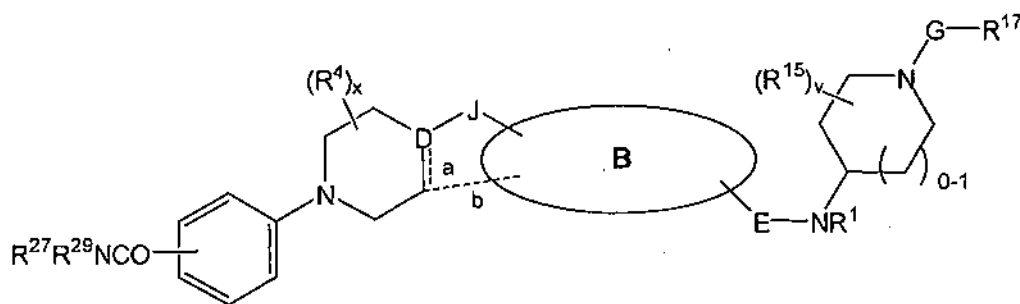
En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (XXII), R^{17} es un arilo o heteroarilo no sustituido. En otras realizaciones, el arilo o heteroarilo R^{17} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma independiente, de entre -(alquilo $C_1 - C_6$), -(haloalquilo $C_1 - C_6$) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares), -(alquilo $C_0 - C_6$)- $L-R^7$, -(alquilo $C_0 - C_6$)- NR^8R^9 , -(alquilo $C_0 - C_6$)- 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, de forma independiente, 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 no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno 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 que se seleccionan, de forma independiente, 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 los que cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo $C_1 - C_2$), -(haloalquilo $C_1 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- L -(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- NR^9 (alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- O -(alquilo $C_0 - C_2$), -(alquilo $C_0 - C_2$)- $C(O)$ -(alquilo $C_0 - C_2$) y -(alquilo $C_0 - C_2$)- $S(O)_{0-2}$ -(alquilo $C_0 - C_2$), y en los que no está sustituido alquilo o haloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En determinadas realizaciones, R^{17} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan 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 con, por ejemplo, uno de tales sustituyentes, o dos de tales sustituyentes.

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



en la que R^{27} se selecciona de entre H, y -(alquilo $C_1 - C_6$), y R^{29} es -H, -(alquilo $C_1 - C_4$), $-C(O)$ -(alquilo $C_1 - C_4$) o $-C(O)O$ -(alquilo $C_1 - C_4$) en los que no está sustituido (alquilo $C_1 - C_4$) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y la totalidad de las otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H.

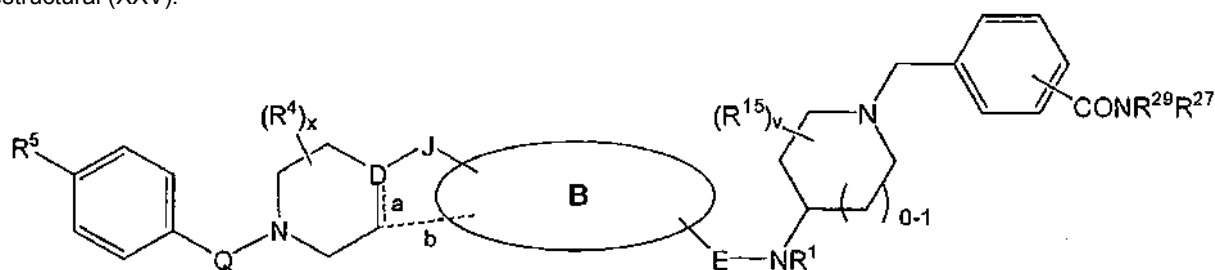
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXIV):



(XXIV),

5 en la que R^{27} se selecciona de entre H, y -(alquilo C₁ - C₆), y R^{29} es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido (alquilo C₁ - C₄) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y la totalidad de las otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H.

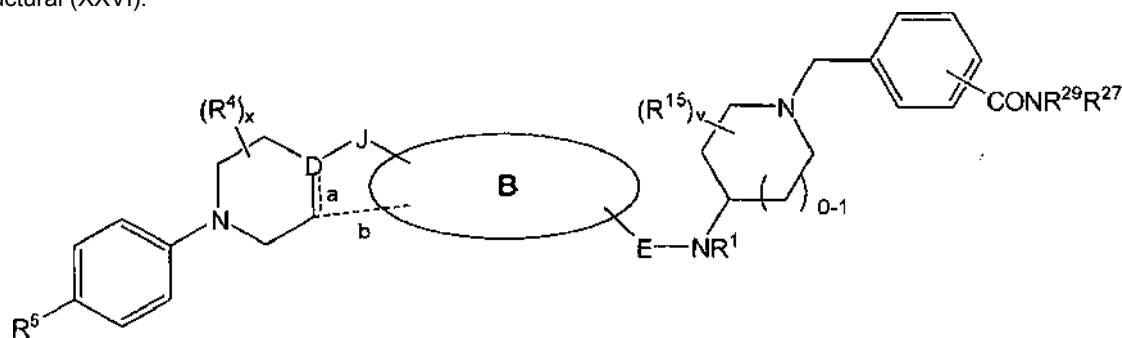
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXV):



(XXV),

10 en la que R^{27} se selecciona de entre H, y -(alquilo C₁ - C₆), y R^{29} es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido (alquilo C₁ - C₄) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y la totalidad de las otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H.

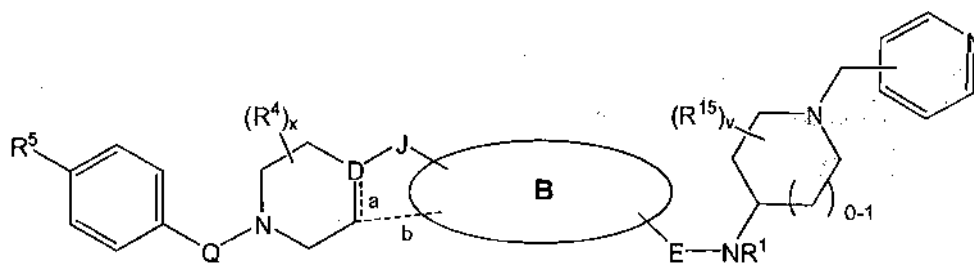
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXVI):



(XXVI),

20 en la que R^{27} se selecciona de entre H, y -(alquilo C₁ - C₆), y R^{29} es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido (alquilo C₁ - C₄) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y la totalidad de las otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H.

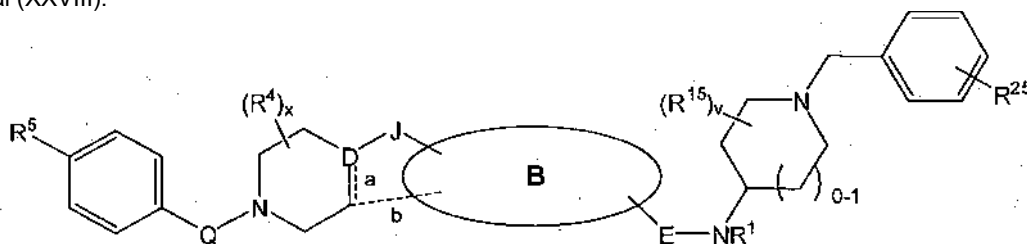
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXVII):



(XXVII),

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

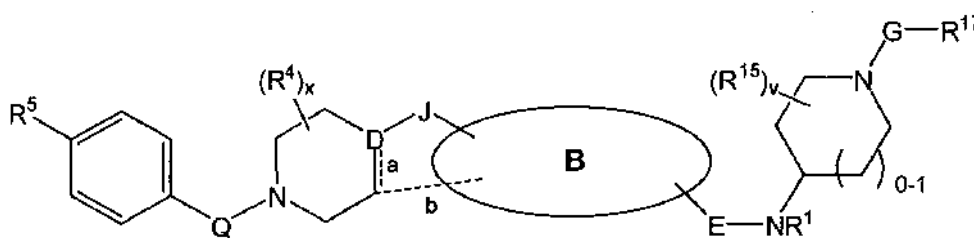
- 5 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXVIII):



(XXVIII),

- 10 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 y la totalidad de las otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. R^{25} puede ser, por ejemplo, -Cl, -F, ciano, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi.

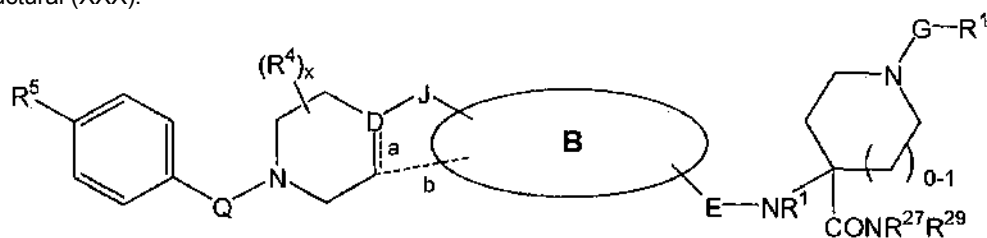
- 15 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXIX):



(XXIX),

en la que G es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH- y la totalidad de las otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede.

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

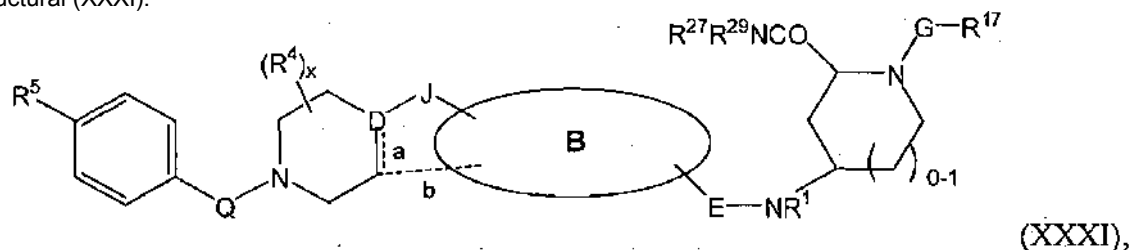


(XXX),

- 25 en la que R^{27} se selecciona de entre H, y -(alquilo $C_1 - C_6$) y R^{29} es -H, -(alquilo $C_1 - C_4$), -CO-O-(alquilo $C_1 - C_4$) o -CO-O-(alquilo $C_1 - C_4$) en los que no está sustituido (alquilo $C_1 - C_4$) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y la totalidad de las otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H. En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula

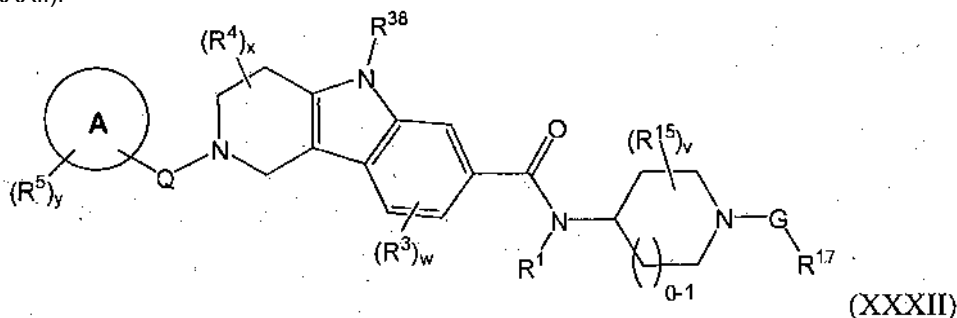
estructural (XXX) se encuentran presentes como mezclas racémicas o mezclas escalémicas. En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula estructural (XXX) se encuentran presentes en una forma enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, como un estereoisómero sustancialmente puro.

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



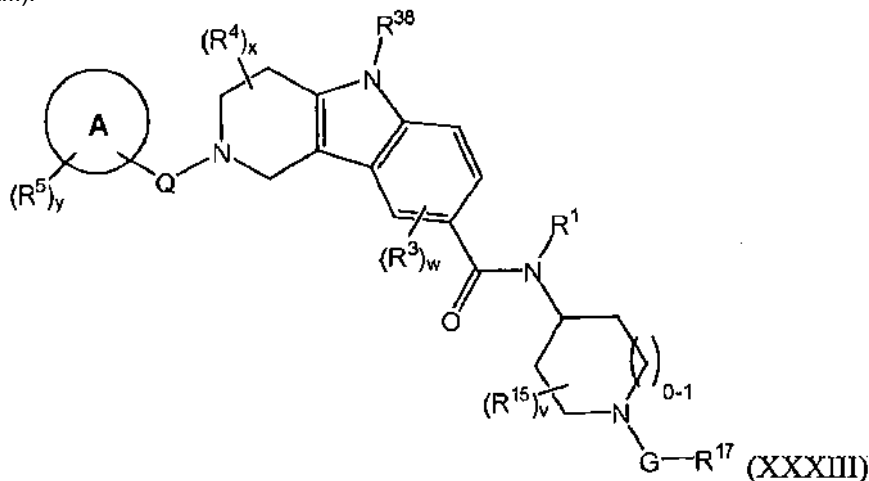
10 en la que R^{27} se selecciona de entre H y -(alquilo $C_1 - C_6$), y R^{29} es -H, -(alquilo $C_1 - C_4$), -CO-O-(alquilo $C_1 - C_4$) o -CO-O-(alquilo $C_1 - C_4$) en los que no está sustituido (alquilo $C_1 - C_4$) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y la totalidad de las otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. En una realización, R^{27} y R^{29} son ambos H. En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula estructural (XXXI) se encuentran presentes como mezclas racémicas o mezclas escalémicas. En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula estructural (XXXI) se encuentran presentes en una forma enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, como un estereoisómero sustancialmente puro.

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



20 en la que G, v, R^{15} y R^{17} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XXII), y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. R^5 , y, v, R^{15} , R^{17} , Q, G y el anillo que se denota mediante "A" se pueden definir, por ejemplo, tal como se describe con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXIII) - (XXXI),

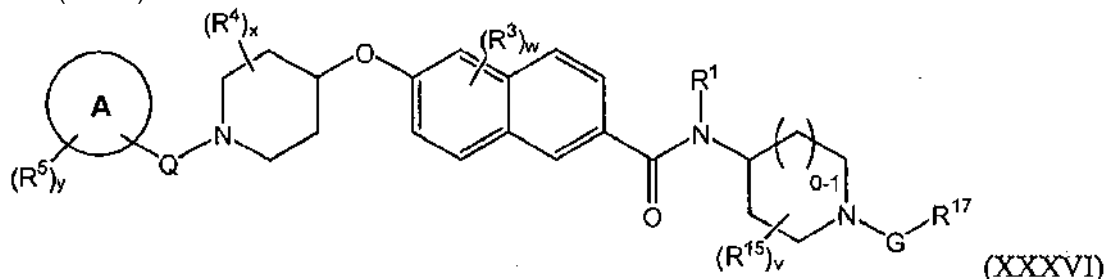
25 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XXXIII):



30 en la que G, v, R^{15} y R^{17} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XXII), y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. R^5 , y, v,

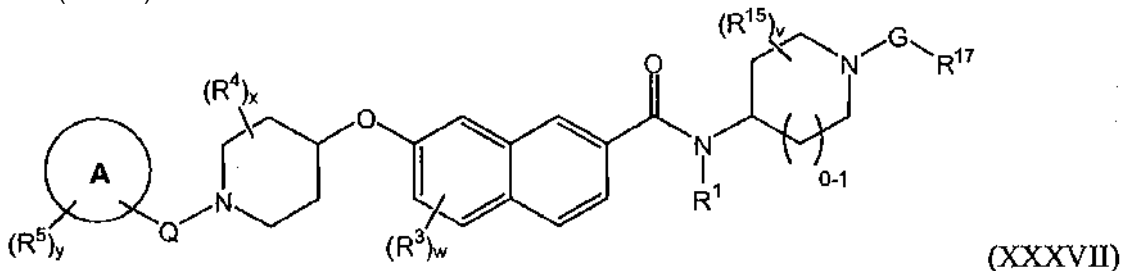
R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo que se denota mediante "A" se pueden definir, por ejemplo, tal como se describe con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXIII) - (XXXI).

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



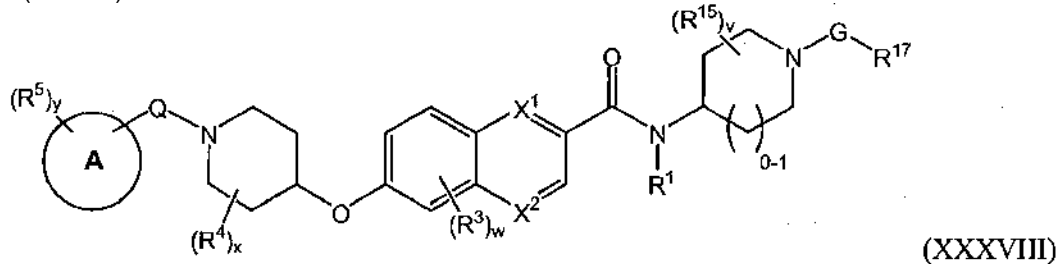
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XXII), y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. R⁵, y, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo que se denota mediante "A" se pueden definir, por ejemplo, tal como se describe con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXIII) - (XXXI).

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



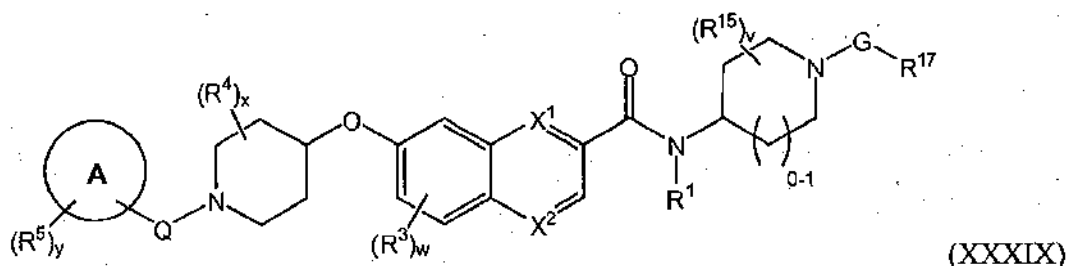
en la que G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XXII), y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. R⁵, y, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo que se denota mediante "A" se pueden definir, por ejemplo, tal como se describe con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXIII) - (XXXI).

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



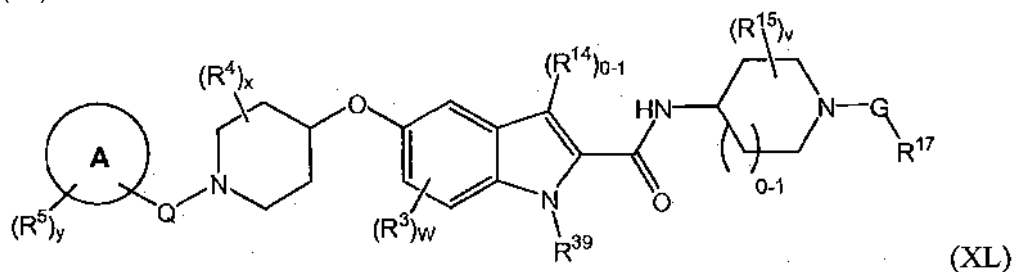
en la que uno de X¹ y X² es N, y el otro es un carbono; G, v, R¹⁵ y R¹⁷ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XXII), y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. R⁵, y, v, R¹⁵, R¹⁷, Q, G y el anillo que se denota mediante "A" se pueden definir, por ejemplo, tal como se describe con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXIII) - (XXXI). En una realización, por ejemplo, X¹ es N y X² es un carbono. En otra realización, X¹ es un carbono, y X² es N.

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



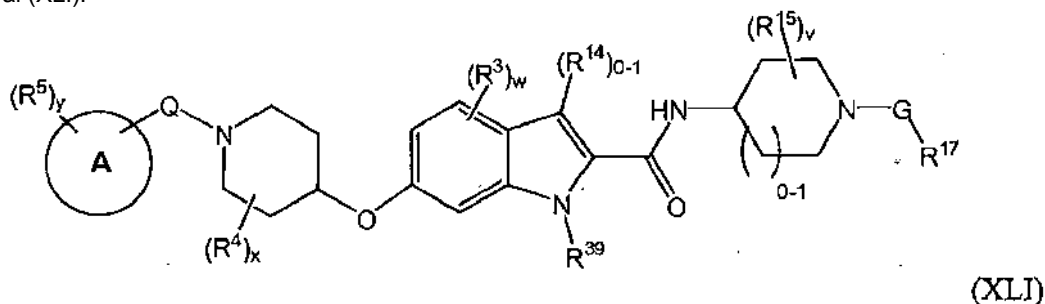
5 en la que uno de X^1 y X^2 es N, y el otro es un carbono; G, v, R^{15} y R^{17} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XXII), y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. R^5 , y, v, R^{15} , R^{17} , Q, G y el anillo que se denota mediante "A" se pueden definir, por ejemplo, tal como se describe con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXIII) - (XXXI). En una realización, por ejemplo, X^1 es N y X^2 es un carbono. En otra realización, X^1 es un carbono, y X^2 es N.

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



15 en la que G, v, R^{15} y R^{17} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XXII), y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. R^5 , y, v, R^{15} , R^{17} , Q, G y el anillo que se denota mediante "A" se pueden definir, por ejemplo, tal como se describe con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXIII) - (XXXI). En determinadas realizaciones, un R^{14} está sustituido en el carbono del pirrolo. R^{14} puede ser, por ejemplo, tal como se ha descrito en lo que antecede. Por ejemplo, en una realización, R^{14} es halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano, -(alquilo C_1 - C_4) (por ejemplo, metilo o etilo) no sustituido, -(haloalquilo C_1 - C_4) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares) no sustituido. En otras realizaciones, no está sustituido R^{14} alguno en el carbono del pirrolo.

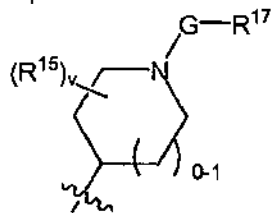
20 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLI):



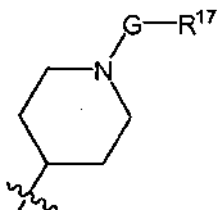
25 en la que G, v, R^{15} y R^{17} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XXII), y la totalidad de las otras variables se definen tal como se ha descrito en lo que antecede. R^5 , y, v, R^{15} , R^{17} , Q, G y el anillo que se denota mediante "A" se pueden definir, por ejemplo, tal como se describe con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales (XXIII) - (XXXI). En determinadas realizaciones, un R^{14} está sustituido en el carbono del pirrolo. R^{14} puede ser, por ejemplo, tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (I). Por ejemplo, en una realización, R^{14} es halo (por ejemplo, -Cl o -F), ciano, -(alquilo C_1 - C_4) (por ejemplo, metilo o etilo) no sustituido, -(haloalquilo C_1 - C_4) (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo y similares) no sustituido. En otras realizaciones, no está sustituido R^{14} alguno en el carbono del pirrolo.

35

En determinadas realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXII) - (XLI), el resto



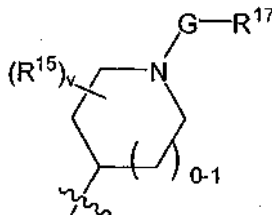
tiene la estructura



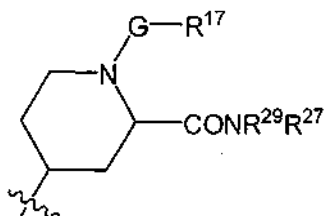
5

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

10 En otras realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXII) - (XLI), el resto

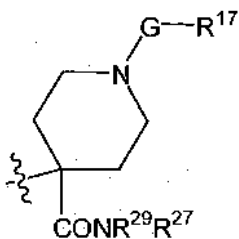


tiene la estructura



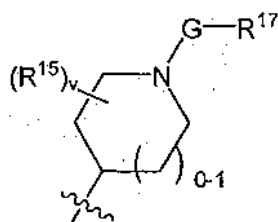
15

o

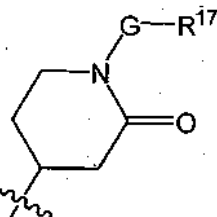


20 en la que G es -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-, R²⁷ se selecciona de entre H, y -(alquilo C₁ - C₆), y R²⁹ es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido (alquilo C₁ - C₄) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo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

25 En otras realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXII) - (XLI), el resto

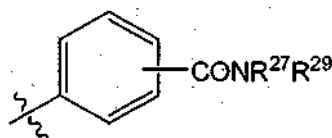


tiene la estructura



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

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



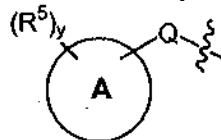
10 en la que R²⁷ se selecciona de entre H, y -(alquilo C₁ - C₆), y R²⁹ es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido (alquilo C₁ - C₄) alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

15 En determinadas realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXII) - (XLI), w es 1, y R³ es -NR⁸R⁹. En determinadas de tales realizaciones, R³ está sustituido en una posición de anillo de benzo, de pirido o de pirazino en la posición *meta* en relación con el resto J.

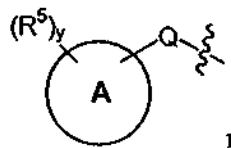
20 En otras realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXII) - (XLI), w es 1, y R³ es -(alquilo C₀ - C₃)-II-(alquilo C₁ - C₃)-Y²-(alquilo C₀ - C₃), en el que cada uno de Y¹ e Y² es, de forma independiente, L, -O-, -S- o -NR⁹-. En determinadas de tales realizaciones, R³ está sustituido en una posición de anillo de benzo, de pirido o de pirazino en la posición *meta* en relación con el resto J.

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

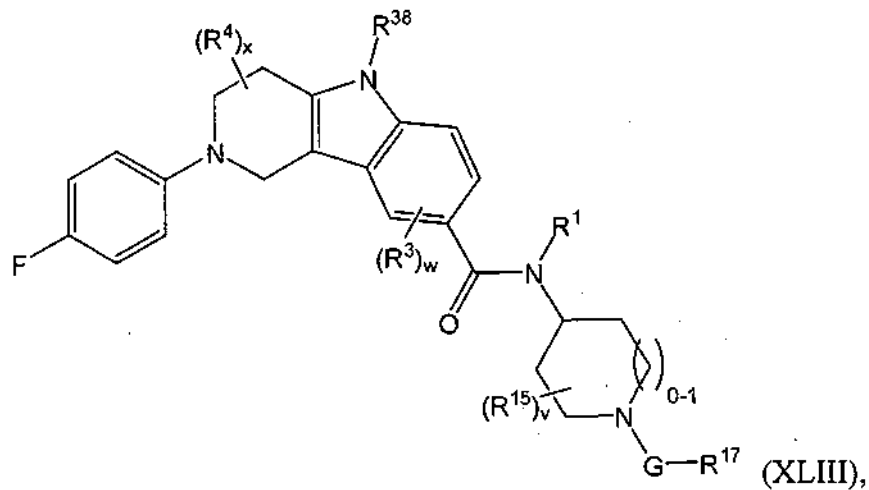
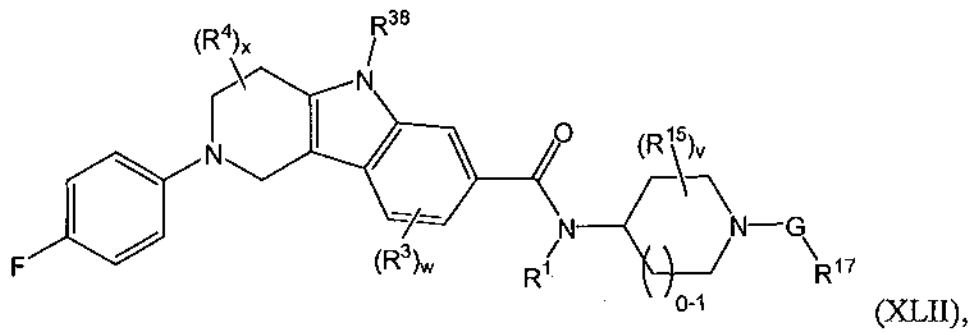
En determinadas realizaciones de compuestos que tienen las fórmulas estructurales (XXII) - (XLI), por lo menos un resto R⁵ es un grupo haloalquilo, y en realizaciones a modo de ejemplo de estas fórmulas el resto



30 es p-(trifluorometil)fenilo. A modo de ilustración adicional, determinados compuestos a modo de ejemplo incluyendo tales restos

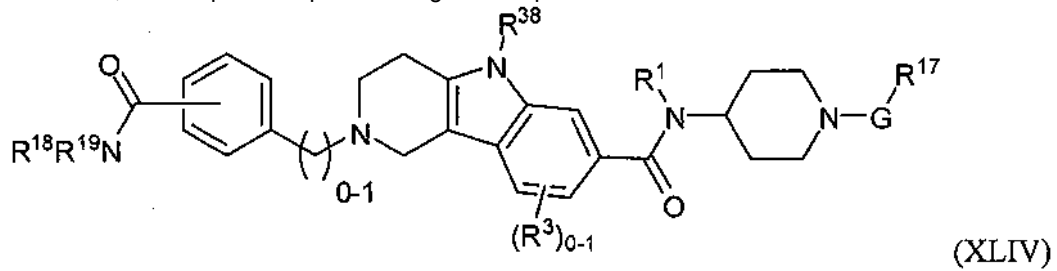


35 tienen la fórmula estructural (XLII) o (XLIII):



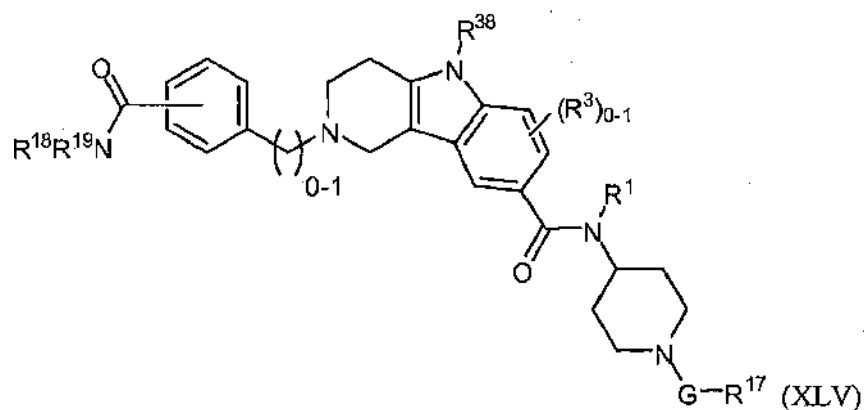
- 5 en la que todas las variables son tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a las fórmulas estructurales (XXXII) o (XXXIII).

En una realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLIV):



- 10 en la que G, R¹, R³, R¹⁷ y R³⁸ son tal como se ha descrito en lo que antecede R¹⁸ es H, o -(alquilo C₁ - C₆), y R¹⁹ es -H, -(alquilo C₁ - C₄), -CO-(alquilo C₁ - C₄) o -CO-O-(alquilo C₁ - C₄) en los que no está sustituido alquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización, R¹⁸ y R¹⁹ son ambos H.

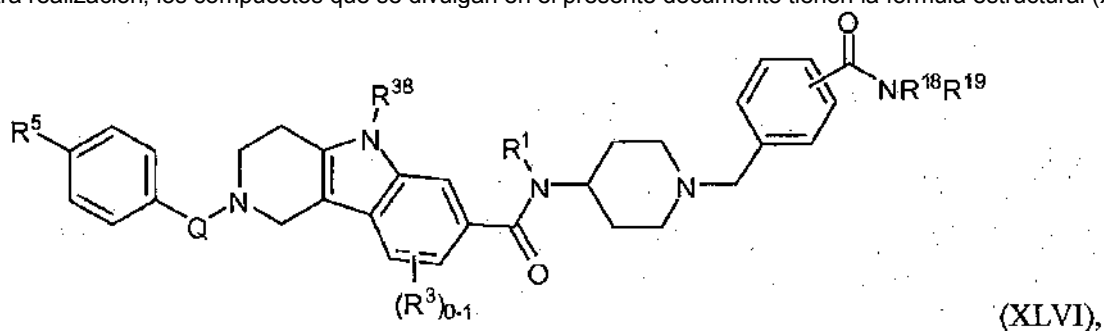
- 15 En una realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLV):



en la que G, R¹, R³, R¹⁷ y R³⁸ son tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹⁸ y R¹⁹ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XLIV).

5

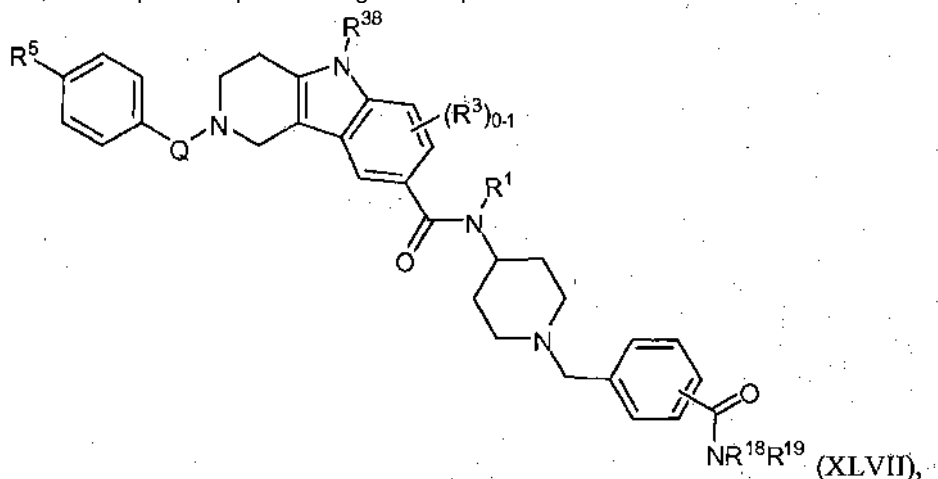
En otra realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLVI):



en la que Q, R¹, R³, R⁵ y R³⁸ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹⁸ y R¹⁹ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XLIV).

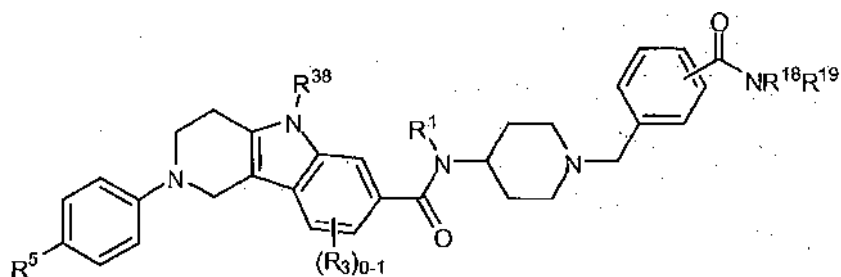
10

En otra realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLVII):



15 en la que Q, R¹, R³, R⁵ y R³⁸ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede, y R¹⁸ y R¹⁹ se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XLIV).

En otra realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLVIII):

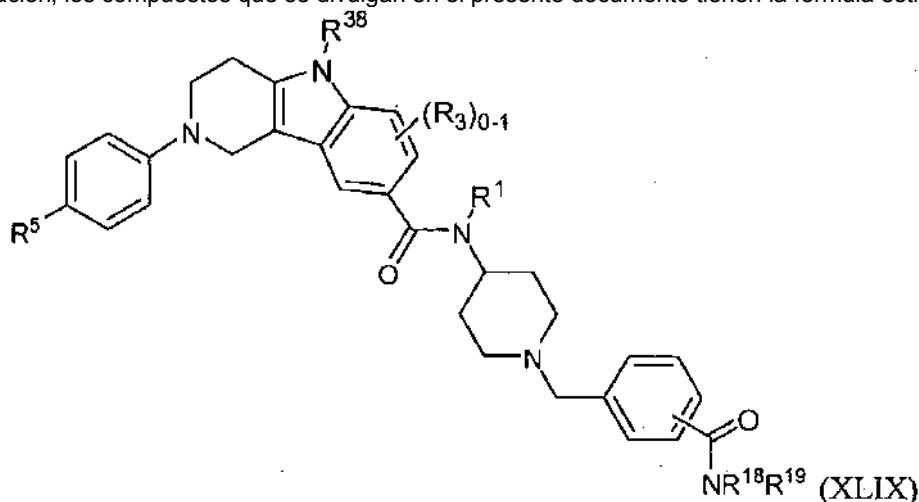


(XLVIII)

en la que R^1 , R^3 , R^5 y R^{38} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede y R^{18} y R^{19} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XLIV).

5

En otra realización, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (XLIX):

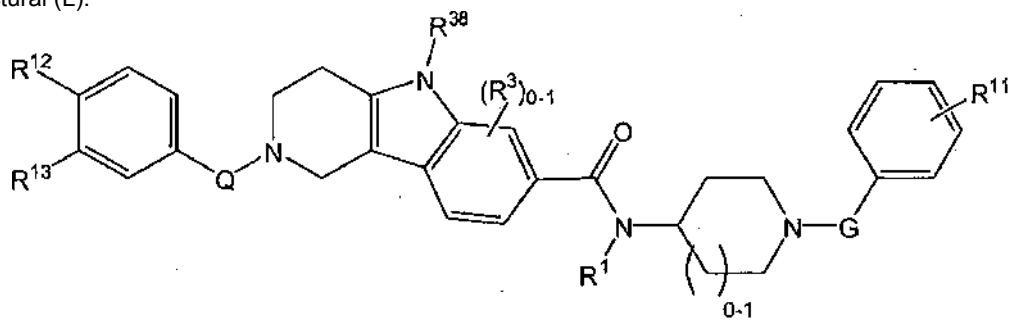


(XLIX)

en la que R^1 , R^3 , R^5 y R^{38} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede y R^{18} y R^{19} se definen tal como se ha descrito en lo que antecede con referencia a la fórmula estructural (XLIV).

10

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



(L),

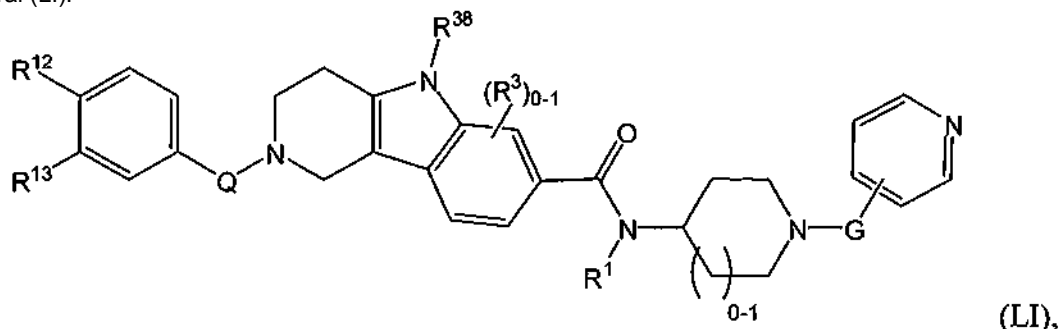
15

en la que Q es $-CH_2-$, $-C(O)-$ o un enlace simple; G es un enlace simple, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(O)-NH-$; R^1 , R^3 y R^{38} son tal como se ha descrito en lo que antecede; y R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, $-(haloalquilo\ C_1 - C_4)$, $-O-(haloalquilo\ C_1 - C_4)$, $-(alquilo\ C_1 - C_4)$, $-O-(alquilo\ C_1 - C_4)$, $-C(O)-(alquilo\ C_0 - C_4)$, $-C(O)O-(alquilo\ C_0 - C_4)$, $-C(O)N(alquilo\ C_0 - C_4)(alquilo\ C_0 - C_4)$, y NO_2 ; o, cuando uno de R^{12} y R^{13} es H, el otro puede ser $-C(O)-Hca$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al $-C(O)-$, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, R^{11} está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R^{11} está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R^3 alguno en el resto benzo. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-Cl$, $-F$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$) está sustituido en el resto benzo.

20

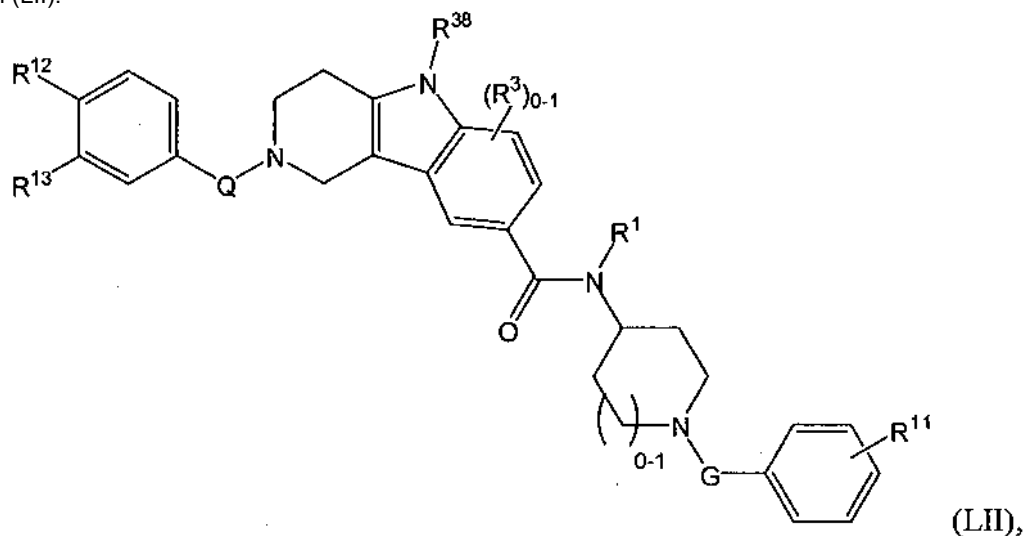
25

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



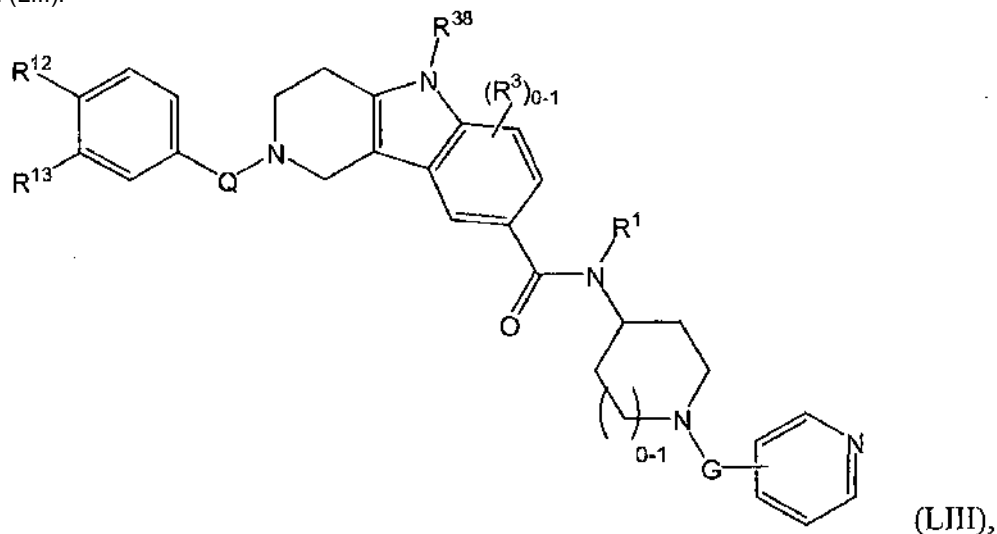
- 5 en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹, R³ y R³⁸ son tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado
- 10 al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹² y R¹³ no es H. En una realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃,
- 15 -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo.

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



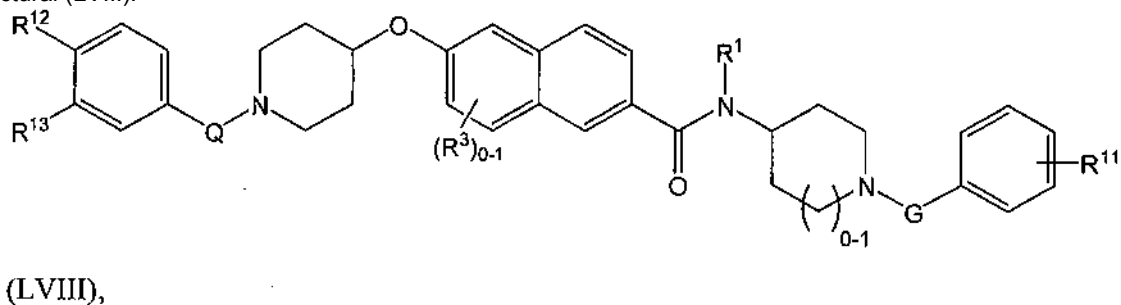
- 20 en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹, R³ y R³⁸ son tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado
- 25 al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R¹¹ está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el
- 30 resto benzo.

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



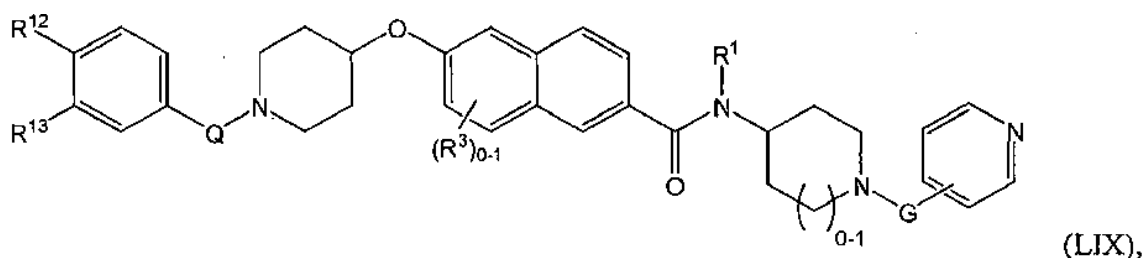
- 5 en la que Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace simple; G es un enlace simple, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; R^1 , R^3 y R^{38} son tal como se ha descrito en lo que antecede, R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } \text{C}_1 - \text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } \text{C}_1 - \text{C}_4)$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1 - \text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1 - \text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_0 - \text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_0 - \text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_0 - \text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_0 - \text{C}_4)$, y NO_2 ; o, cuando uno de R^{12} o R^{13} es H, el otro puede ser $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado
- 10 al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R^3 alguno en el resto benzo. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$) está sustituido en el resto benzo.
- 15

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



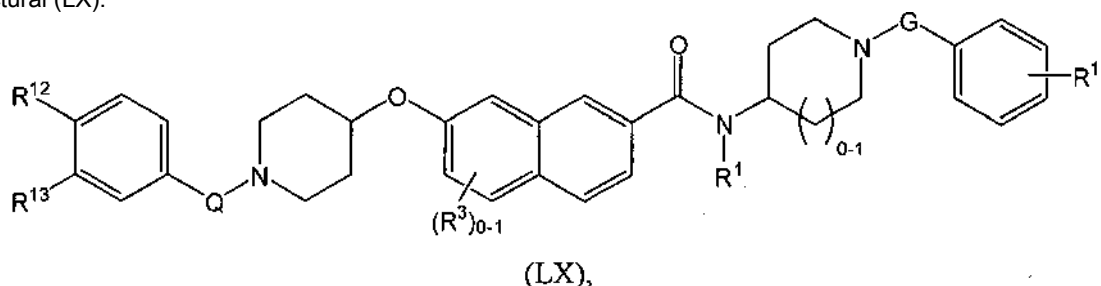
- 20 en la que Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace simple; G es un enlace simple, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; R^1 y R^3 son tal como se ha descrito en lo que antecede y R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } \text{C}_1 - \text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } \text{C}_1 - \text{C}_4)$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1 - \text{C}_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1 - \text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_0 - \text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_0 - \text{C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_0 - \text{C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_0 - \text{C}_4)$, y NO_2 ; o, cuando uno de R^{12} o R^{13} es H, el otro puede ser $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado
- 25 al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, R^{11} está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R^{11} está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R^3 alguno en el resto naftilo. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$) está sustituido en el resto naftilo.
- 30

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



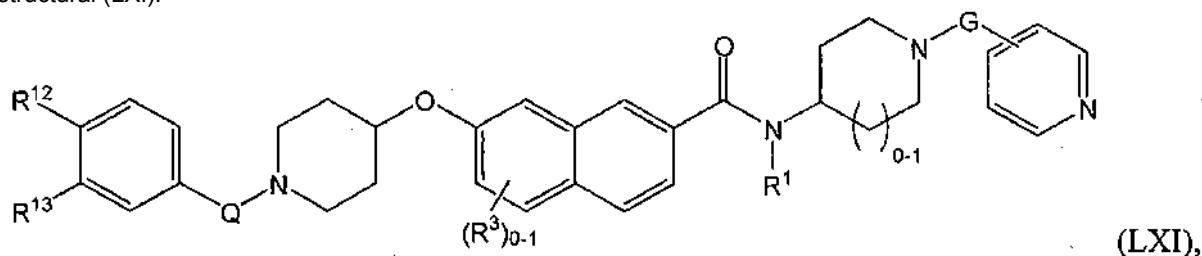
5 en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄) -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂ o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹² y R¹³ es no H. En una realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto naftilo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto naftilo.

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



20 en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄) -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄) y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R¹¹ está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto naftilo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto naftilo.

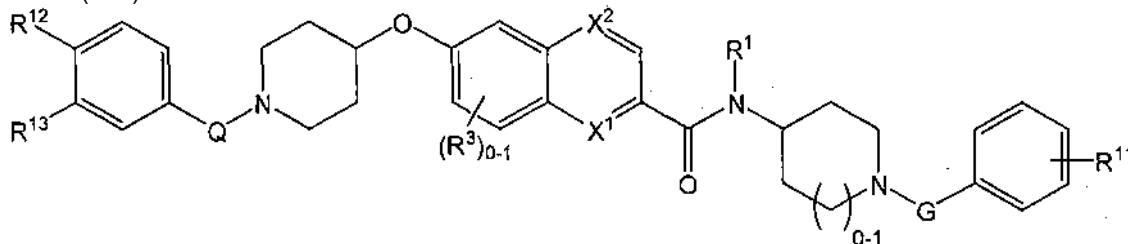
30 En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXI):



35 en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄) -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂ o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado

al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹² y R¹³ no es H. En una realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *meta* en relación con el resto G. En una
5 realización, no está sustituido R³ alguno en el resto naftilo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto naftilo.

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



(LXII),

10

en la que uno de X¹ y X² es N y el otro es un carbono; Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹¹, R¹² y R¹³ se
15 seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una
20 particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R¹¹ está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto quinolinilo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto quinolinilo.

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

25

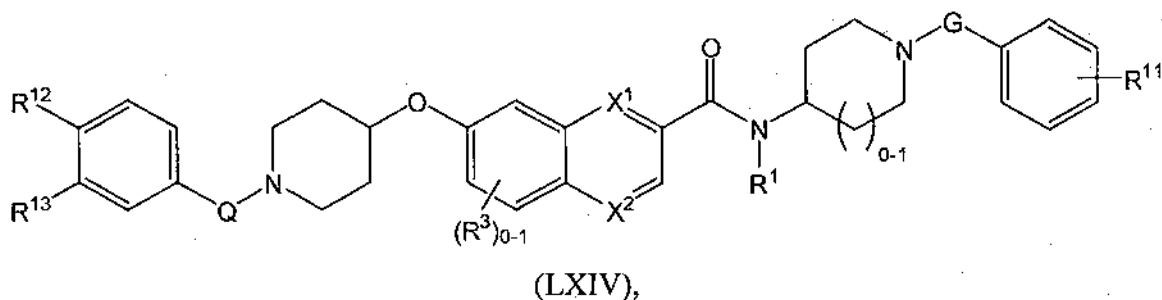


(LXIII),

en la que uno de X¹ y X² es N y el otro es un carbono; Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹ y R³ son tal como se ha descrito en lo que antecede y R¹² y R¹³ se
30 seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una
35 particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹² y R¹³ no es H. En una realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto quinolinilo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto quinolinilo.

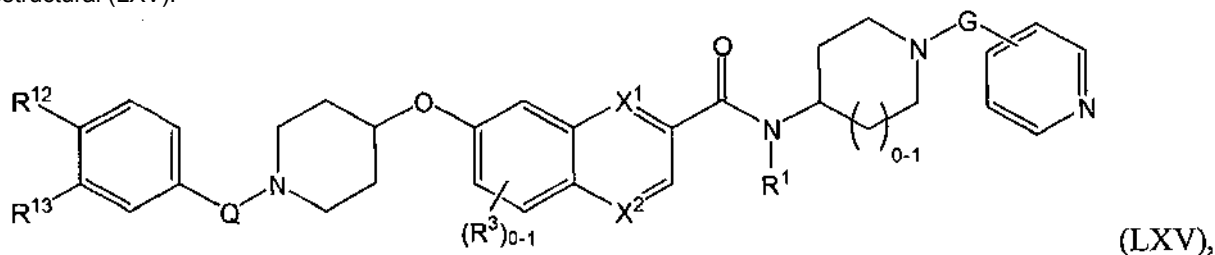
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXIV):

40



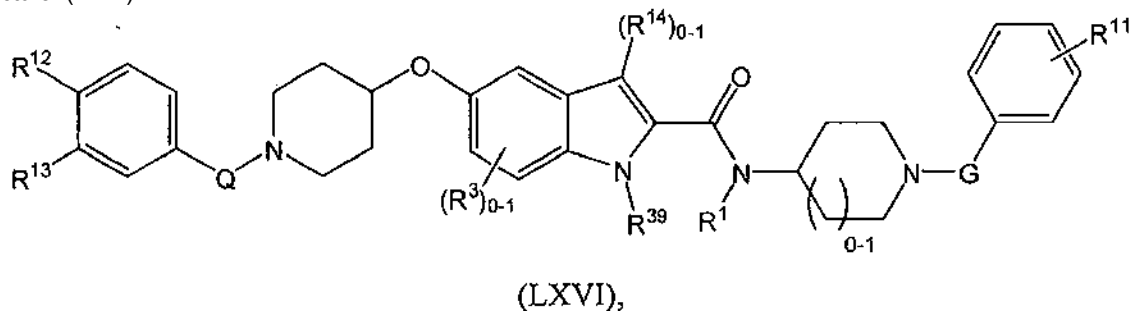
en la que uno de X^1 y X^2 es N y el otro es un carbono; Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace simple; G es un enlace simple, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; R^1 y R^3 son tal como se ha descrito en lo que antecede y R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } C_0 - C_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } C_0 - C_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } C_0 - C_4)(\text{alquilo } C_0 - C_4)$, y NO_2 ; o, cuando uno de R^{12} o R^{13} es H, el otro puede ser $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, R^{11} está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R^{11} está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R^3 alguno en el resto quinolinilo. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$) está sustituido en el resto quinolinilo.

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



en la que uno de X^1 y X^2 es N y el otro es un carbono; Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace simple; G es un enlace simple, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; R^1 y R^3 son tal como se ha descrito en lo que antecede y R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } C_0 - C_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } C_0 - C_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } C_0 - C_4)(\text{alquilo } C_0 - C_4)$, y NO_2 ; o, cuando uno de R^{12} o R^{13} es H, el otro puede ser $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al $-\text{C}(\text{O})-$, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R^{12} y R^{13} no es H. En una realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R^3 alguno en el resto quinolinilo. En otra realización, un R^3 (por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$) está sustituido en el resto quinolinilo.

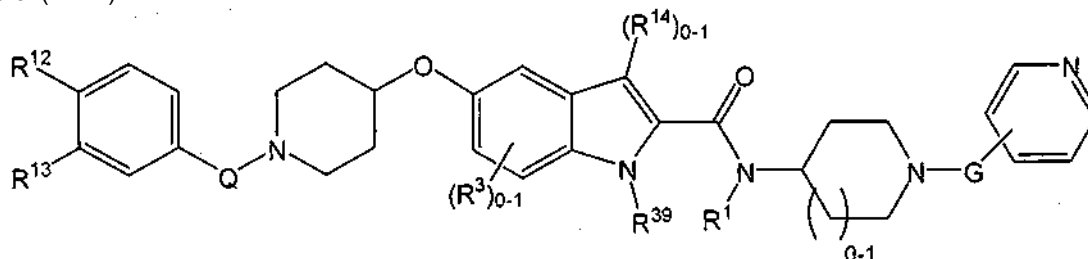
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXVI):



en la que Q es $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o un enlace simple; G es un enlace simple, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; R^1 , R^3 y R^{39} son tal como se ha descrito en lo que antecede; R^{14} es tal como se ha descrito en lo que antecede (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, $-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_1 - C_4)$, $-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_1 - C_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } C_0 - C_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$

(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R¹¹ está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo.

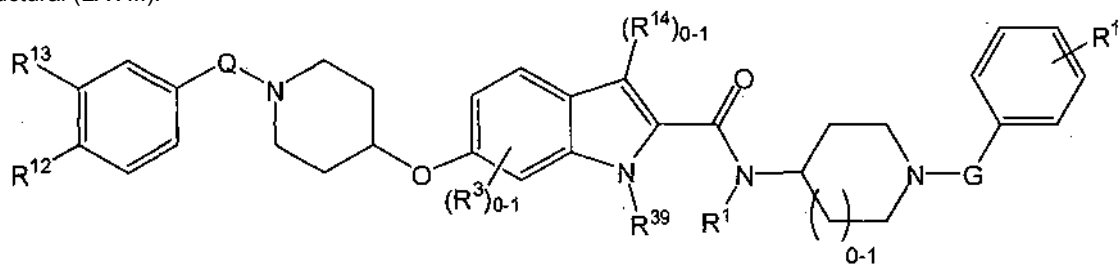
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXVII):



(LXVII),

en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹, R³ y R³⁹ son tal como se ha descrito en lo que antecede; R¹⁴ es tal como se ha descrito en lo que antecede (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄) y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹² y R¹³ no es H. En una realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo.

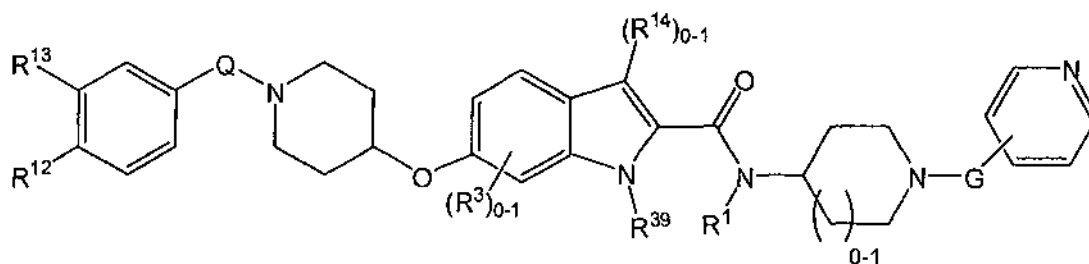
En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en el presente documento tienen la fórmula estructural (LXVIII):



(LXVIII),

en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R¹, R³ y R³⁹ son tal como se ha descrito en lo que antecede; R¹⁴ es tal como se ha descrito en lo que antecede (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹¹, R¹² y R¹³ no es H. En una realización, R¹¹ está unido en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, R¹¹ está unido en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo.

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



(LXIX),

en la que Q es -CH₂-, -C(O)- o un enlace simple; G es un enlace simple, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)-NH-; R', R³ y R³⁹ son tal como se ha descrito en lo que antecede; R¹⁴ es tal como se ha descrito en lo que antecede (por ejemplo, ausente, metilo o halo); y R¹² y R¹³ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, halo, ciano, -(haloalquilo C₁ - C₄), -O-(haloalquilo C₁ - C₄), -(alquilo C₁ - C₄), -O-(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)O-(alquilo C₀ - C₄), -C(O)N(alquilo C₀ - C₄)(alquilo C₀ - C₄), y NO₂; o, cuando uno de R¹² o R¹³ es H, el otro puede ser -C(O)-Hca en el que el Hca contiene un átomo de nitrógeno de anillo a través del cual este está enlazado al -C(O)-, en los que no está sustituido alquilo, haloalquilo o heterocicloalquilo alguno con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una particular de tales realizaciones, por lo menos uno de R¹² y R¹³ no es H. En una realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *para* en relación con el resto G; en otra realización, el nitrógeno del pirido está dispuesto en la posición *meta* en relación con el resto G. En una realización, no está sustituido R³ alguno en el resto benzo. En otra realización, un R³ (por ejemplo, -Cl, -F, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇) está sustituido en el resto benzo.

En una realización de los compuestos que se divulgan en el presente documento de cualquiera de las fórmulas estructurales (I) - (XXI), el compuesto tiene la fórmula estructural (XXII), en la que el sistema de anillo "A" es un arilo o heteroarilo; E es -C(O)- o -S(O)₂ y en el que el compuesto tiene un conformador tridimensional de baja energía calculado en el que

el oxígeno del grupo E -C(O)- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å), o uno de los oxígenos del grupo E -S(O)₂- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å);

el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillo "B" está ubicado a no más de 3,5 Å de (-3,1 Å, 0,4 Å, 1,2 Å);

el nitrógeno del azacicloalquilo derecho (es decir, el anillo al que está enlazado -G-R¹⁷) está ubicado a no más de 3,5 Å de (0,8 Å, 1,6 Å, -5,3 Å);

el punto central del azacicloalquilo izquierdo (es decir, el anillo al que está enlazado -Q-(anillo A) - (R⁵)) está ubicado a no más de 3,5 Å de (-6,2 Å, 0,1 Å, 7,4 Å); y

el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillo "A" está ubicado a no más de 3,5 Å de (-7,4 Å, -1,9 Å, 10,7 Å).

En determinadas realizaciones de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (XXII), en un conformador tridimensional de baja energía calculado:

el oxígeno del grupo E -C(O)- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å), o uno de los oxígenos del grupo E -S(O)₂- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å);

el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillo "B" está ubicado a no más de 2,5 Å de (-3,1 Å, 0,4 Å, 1,2 Å);

el nitrógeno del azacicloalquilo derecho está ubicado a no más de 1,8 Å de (0,8 Å, 1,6 Å, -5,3 Å);

el punto central del azacicloalquilo izquierdo está ubicado a no más de 2,5 Å de (-6,2 Å, 0,1 Å, 7,4 Å); y

el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillo "A" está ubicado a no más de 2,5 Å de (-7,4 Å, -1,9 Å, 10,7 Å).

En una realización de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (XXII), el sistema de anillo "A" es un arilo o heteroarilo que está sustituido con un resto hidrófobo; R¹⁷ está sustituido con un aceptor de electrones; E es -C(O)- o -S(O)₂-, y el compuesto tiene un conformador tridimensional de baja energía calculado en el que

el oxígeno del grupo E -C(O)- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å), o uno de los oxígenos del grupo E -S(O)₂- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å);

el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillo "B" está ubicado a no más de 3,5 Å de (-3,1 Å, 0,4 Å, 1,2 Å);

el nitrógeno del azacicloalquilo derecho está ubicado a no más de 3,5 Å de (0,8 Å, 1,6 Å, -5,3 Å);

el punto central del azacicloalquilo izquierdo está ubicado a no más de 3,5 Å de (-6,2 Å, 0,1 Å, 7,4 Å); y

el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillo "A" está ubicado a no más de 3,5 Å de (-7,4 Å, -1,9 Å, 10,7 Å);

el resto hidrófobo que está sustituido en el sistema de anillo "A" está ubicado a no más de 3,5 Å de (-9,0 Å, -3,2 Å, 13,4 Å); y

el aceptor de electrones que está sustituido en R¹⁷ está ubicado a no más de 3,5 Å de (7,0 Å, -2,7 Å, -7,0 Å).

El resto hidrófobo puede ser, por ejemplo, cualquiera de los siguientes, tal como se define en el formato de consulta SMARTS:

```

5  #INCLUDE [a]F group(2)
    [a]Cl group(2)
    [a]Br group(2)
10  [a]I group(2)
    [a]C(F)(F)(F) group(2,3,4,5)
    [a][CH2]C(F)(F)(F) group(2,3,4,5,6)
    [a]O[CH3] group(2,3)
    [a]S[CH3] group(2,3)
15  [a]OC(F)(F)(F) group(2,3,4,5,6)
    C(F)(F)(F) group
    F group
    Cl group
    Br group
20  I group
    default_aromatic_surface group
    default_aliphatic_surface group
    C[S;X2]C group
    [S;X2]CC group
25  [S;X2]C group.
```

El aceptor de electrones puede ser, por ejemplo, cualquiera de los siguientes, tal como se define en el formato de consulta SMARTS:

```

30  #INCLUDE [N;X1]#[#6] vector(1)
    [N;X1]#CC vector(1)
    [N;X2](=C~[C,c])C vector(1)
    [N;X2](O)=N[a] vector(1)
    [N;X2](=N-O)[a] vector(1)
35  [n;X2]1ccccc1 vector(1)
    [n;X2]([a])([a]) vector(1)
    [N;X2](=C~[C,c])(~[*]) vector(1)
    [N;X3](C)(C)[N;X3]C vector(1)
    [N;X2](=C)(~[*]) vector(1)
40  [N;X2](~[C,c])=[N;X2] vector(1)
    [n;X2]1c[nH]cc1 vector(1)
    O=[S;X4](=O)([!#8])([!#8]) vector(1)
    [O;X2]C vector(1)
    [O;X2]N vector(1)
45  [O;X1]=[C,c] vector(1)
    o vector(1)
    [O;X2](C)C vector(1)
    [O;X2]c1ncccc1 vector(1)
    [O;X2]~[a] vector(1)
50  O=PO([!#1]) vector(1)
    [O;X2] vector(1)
    [S;X2](C)C vector(1)
    [S;X2](=C)N vector(1)
    #EXCLUDE
55  O=C[O-,OH] point
    [O-,OH]C(=O) point
    [nH]([a])[a] point
    [#7;X3][*]=[O,S] point
    [N;X3](C)(C)[C;X3] point
60  [N;X3][a] point
    N(=N=N)[#6] point
    [NH2](C(=O)[NH2]) point
    [NH](C(=O)(C=O)) point
    [NH2](S(=O)(=O)[#6])[#6] point
65  [NH](S(=O)(=O)[#6])[#6] point
    n1c([NH2])ccnc1([NH2]) point
```

o1nccc1 point
 o1cnccc1 point
 olcccc1 point
 [O;X2]C=O point
 [O;X2] point.

5 En una realización de los compuestos que se divulgan en el presente documento de la fórmula estructural (XXII), el sistema de anillo "A" es un arilo o heteroarilo que está sustituido con un resto hidrófobo; R¹⁷ está sustituido con un aceptor de electrones; E es -C(O)- o -S(O)₂-, y el compuesto tiene un conformador tridimensional de baja energía
 10 calculado en el que el oxígeno del grupo E -C(O)- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å), o uno de los oxígenos del grupo E -S(O)₂- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å); el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillo "B" está ubicado a no más de 2,5 Å de (-3,1 Å, 0,4 Å, 1,2 Å);
 15 el nitrógeno del azacicloalquilo derecho está ubicado a no más de 1,8 Å de (0,8 Å, 1,6 Å, -5,3 Å); el punto central del azacicloalquilo izquierdo está ubicado a no más de 2,5 Å de (-6,2 Å, 0,1 Å, 7,4 Å); y el punto central de un anillo aromático del arilo o heteroarilo del sistema de anillo "A" está ubicado a no más de 2,5 Å de (-7,4 Å, -1,9 Å, 10,7 Å);
 20 el resto hidrófobo que está sustituido en el sistema de anillo "A" está ubicado a no más de 2,5 Å de (-9,0 Å, -3,2 Å, 13,4 Å); y el aceptor de electrones que está sustituido en R¹⁷ está ubicado a no más de 2 Å de (7,0 Å, -2,7 Å, -7,0 Å).

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

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

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

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

45 Los conformadores tridimensionales de baja energía se pueden calcular usando la versión 3.0 del paquete de soporte lógico Phase, facilitado por Schrodinger LLC. Los conformadores tridimensionales de baja energía se pueden generar mediante un procedimiento de búsqueda de torsión bajo un campo de fuerza OPLS_2005 con una constante dieléctrica dependiente de la distancia. Tal como apreciará el experto en la materia, el conformador de baja energía se debería trasladar y rotar de tal modo que el oxígeno del grupo E -C(O)- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å), o uno de los oxígenos del grupo E -S(O)₂- está ubicado en (0 Å, 0 Å, 0 Å), y de tal modo que la desviación cuadrática media del resto de las características enumeradas con respecto a los puntos dados se minimiza.
 50

55 Tal como reconocerá el experto en la materia, las diversas realizaciones que se han descrito en lo que antecede pueden combinarse para formar otras realizaciones de la invención. Por ejemplo, en una realización, Q es -CH₂-, tal como se ha descrito en lo que antecede, y G es -CH₂-, tal como se ha descrito en lo que antecede. En otra realización, el sistema de anillo que se denota mediante "A" es un fenilo, el sistema de anillo que se denota mediante "B" es un fenilo, J es -N(R³⁸)-, D es un carbono, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace y la línea de puntos que se denota mediante "b" es un enlace simple, tal como se ha descrito en lo que antecede.

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

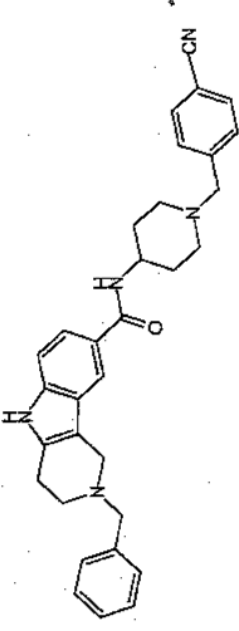
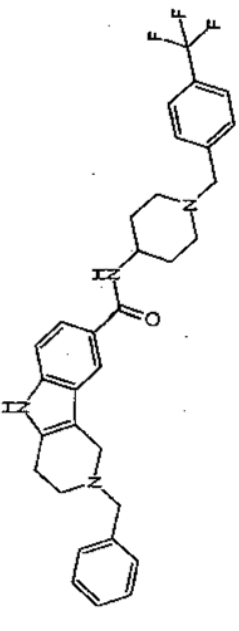
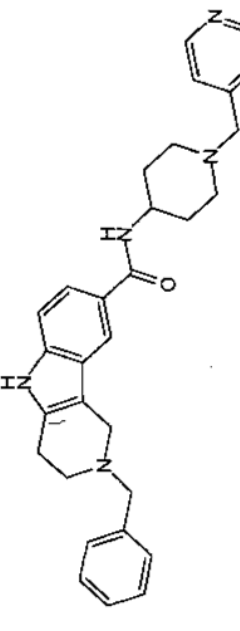
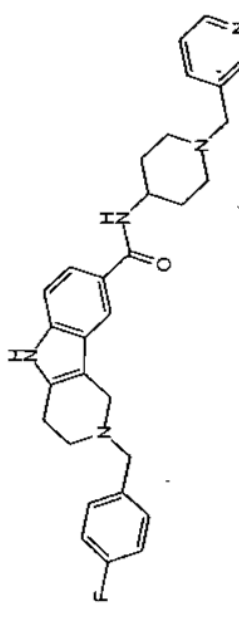
Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
4	2-bencil-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
5	2-bencil-N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
7	2-bencil-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
8	2-(4-fluorobencil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

Tabla 1		
n°	Nombre	
Estructura		
9	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
10	N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
11	N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
12	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

Tabla 1

n°	Nombre	Estructura
13	N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
15	N-(1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
16	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
17	N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
18	5-metil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
19	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
20	5-acetil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
21	N-(1-(4-cianofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

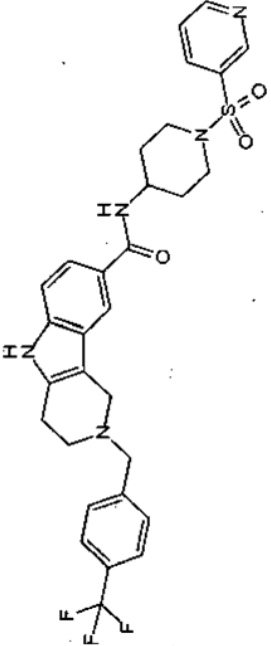
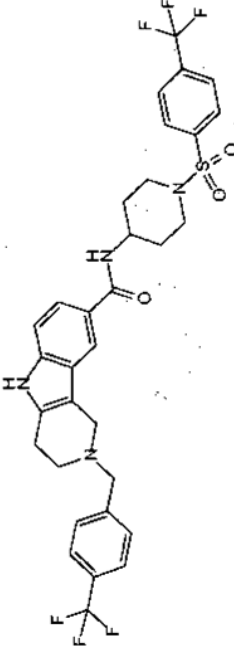
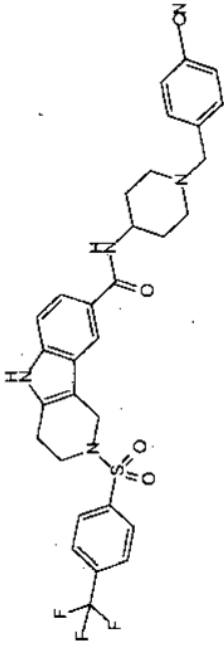
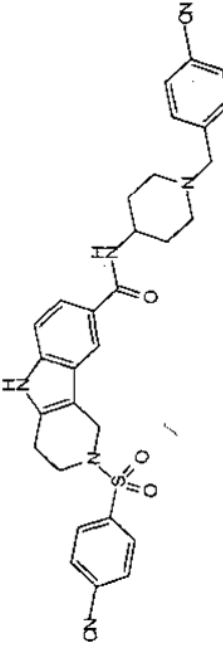
Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
22	N-(1-(piridin-3-il sulfoni) piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil) bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
23	2-(4-(trifluorometil) bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil) fenil sulfoni) piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
24	N-(1-(4-cianobencil) piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil) fenil sulfoni)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
25	N-(1-(4-cianobencil) piperidin-4-il)-2-(4-cianofenil sulfoni)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

Tabla 1

n°	Nombre	Estructura
26	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(piridin-3-ilsulfoni)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
27	N-(1-(4-cianofenilcarbamoil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
28	N-(1-(4-fluorofenil)sulfoni)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
29	N-(1-(3-cianofenil)sulfoni)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

Tabla 1	
n°	Nombre
30	2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida
31	N-(1-(3-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida
32	N-(1-(4-clorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida

Estructura

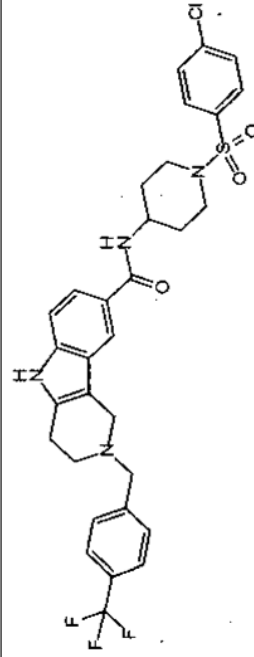
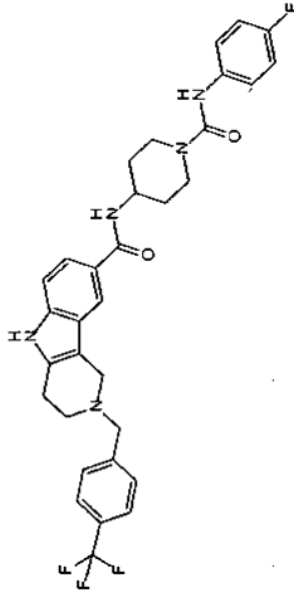
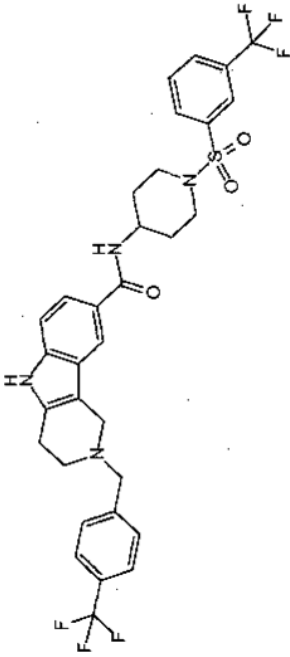


Tabla 1	
n°	Nombre
33	2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)piperidi n-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida
34	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida
35	2-(4-fluorofenil)-N-(1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida

Estructura

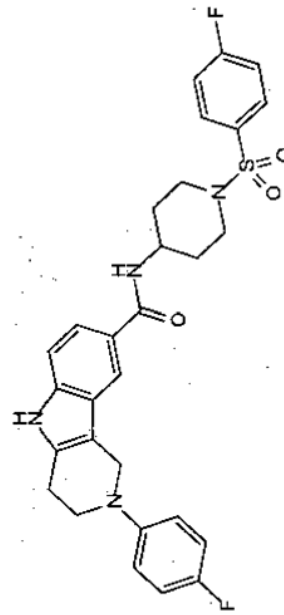
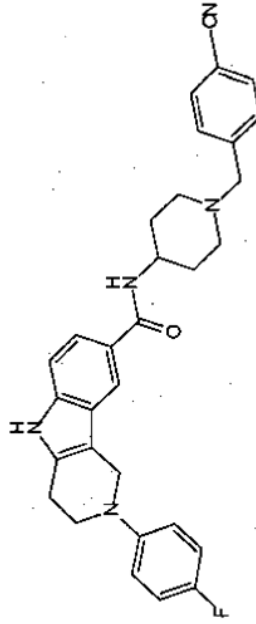
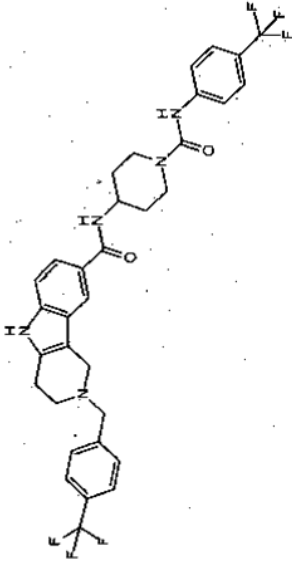


Tabla 1		
nº	Nombre	Estructura
36	2-(4-fluorofenil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
37	2-(4-fluorofenil)-N-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
39	N-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
40	2-(4-fluorofenil)-N-(1-nicotinilpiperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
41	2-(4-fluorofenil)-N-(1-(4-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
42	N-(1-nicotinilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)benzil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
44	2-(4-carbamoilbenzil)-N-(1-(4-cianobenzil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
45	2-(4-carbamoi(bencil)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
46	2-(4-carbamoi(bencil)-N-(1-isonicotinilpiperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
47	2-(4-carbamoi(bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
48	2-(4-carbamoi(bencil)-N-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

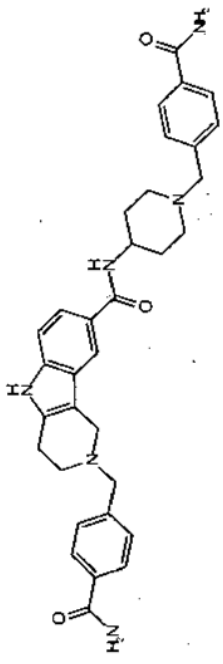
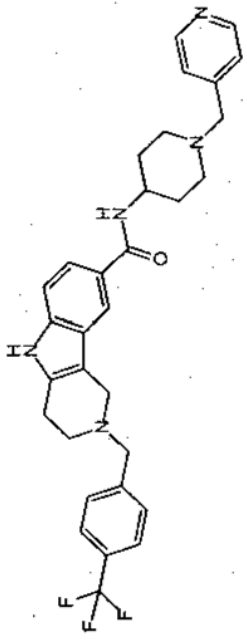
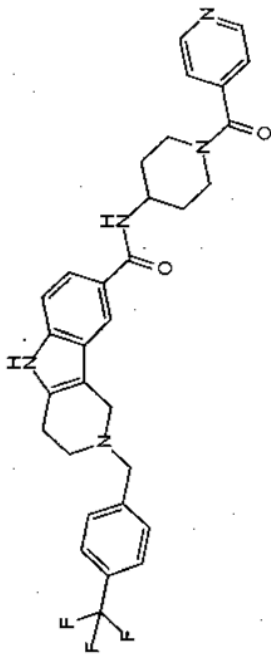
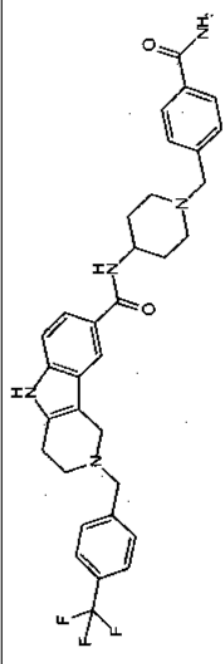
Tabla 1		Estructura
n°	Nombre	
49	2-(4-carbamoilbencil)-N-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
50	N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
51	N-(1-isonicotinil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	
52	N-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	

Tabla 1	
n°	Nombre
53	N-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida
54	N-(1-(oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida
55	4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)benzamida
56	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il)metil)benzamida

Estructura

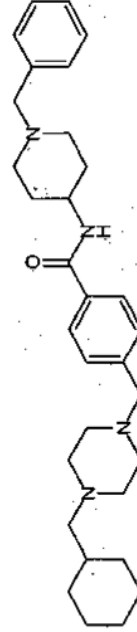
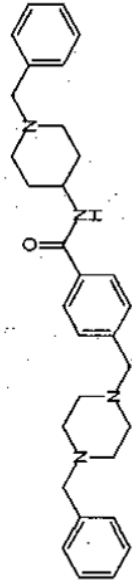
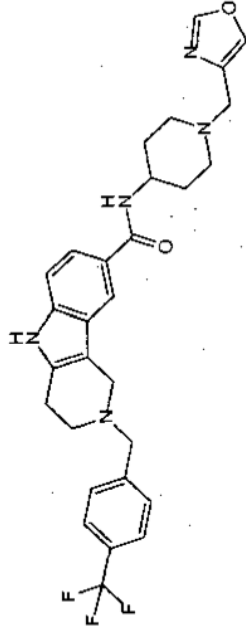
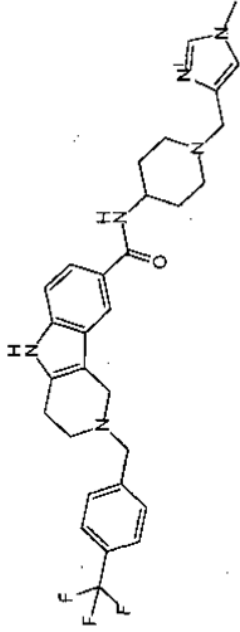


Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
57	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzamida	
58	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzamida	
59	4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida	
60	4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida	
61	4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)benzamida	

Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
62	4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)benzamida	
63	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)-2-naftamida	
64	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-2-naftamida	
65	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2-naftamida	
69	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)quinolin-3-carboxamida	

Tabla 1		
n°	Nombre	Estructura
70	N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)quinolin-3-carboxamida	
71	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)quinolin-3-carboxamida	
72	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxamida	

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

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

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

La expresión "arilo" representa un sistema de anillo carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) que está opcionalmente condensado con otros anillos de hidrocarburo aromáticos o anillos de hidrocarburo no aromáticos. "Arilo" incluye sistemas de anillo que tienen múltiples anillos condensados y en los que por lo menos uno es 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-dihidrobenzofuranilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Los grupos arilo en el presente documento están no sustituidos o cuando se especifiquen como "opcionalmente sustituidos", pueden, a menos que se exponga lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se describe en lo sucesivo.

La expresión "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo que se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. El heteroarilo puede estar condensado con uno o más anillos de cicloalquilo o de heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinil piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizininilo, 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, benzotiazolil imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil N-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinilo, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, ftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizininil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, bencimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotipirranil S-óxido, benzotipirranil S,S-dióxido. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En determinadas realizaciones, cada heteroarilo se selecciona de entre piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, piridinil N-óxido, pirrolil N-óxido, pirimidinilo, N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil

N-óxido, triazolil N-óxido y tetrazolil N-óxido. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo en el presente documento están no sustituidos o, cuando se especifiquen como “opcionalmente sustituidos”, pueden, a menos que se exponga lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se describe en lo sucesivo.

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

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

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

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

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

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

Los grupos sustituyentes para sustituir hidrógenos en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰, =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)NRR⁸⁰R⁸⁰, -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, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que se seleccionan de entre el grupo que consiste en halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷¹, -SR⁷¹, -S⁻M⁺, =S, -NR⁸¹R⁸¹, =NR⁷¹, =N-OR⁷¹, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷¹, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷¹, -OSO₂R⁷¹, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷¹, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷¹)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷¹)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, de forma
independiente, hidrógeno o R^{60} ; cada R^{80} es, de forma independiente, R^{70} o, como alternativa, dos R^{80} , tomados
5 junto con el átomo de nitrógeno al que estos están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que
puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre el
grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener una sustitución -H o alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_3$; y cada M^+ es un
contraión con una carga positiva individual neta. Cada R^{71} es, de forma independiente, hidrógeno o R^{61} , en el que
 R^{61} es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo,
10 heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que se
seleccionan de entre el grupo que consiste en halo, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{72}$, $-\text{SR}^{72}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $=\text{NR}^{72}$, $=\text{N}-\text{OR}^{72}$,
trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{71}$, $-\text{SO}_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{72}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{72}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^+\text{M}^+$,
 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{72}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O})_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{72})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{72})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{NR}^{72})\text{R}^{72}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^+\text{M}^+$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{72}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{72}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{C}(\text{NR}^{72})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{72}$,
15 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{O})\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{S})\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2\text{R}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{72}$, $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$,
 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{NR}^{72})\text{R}^{72}$ y $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{NR}^{72})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$; y cada R^{81} es, de forma independiente, R^{71} o, como alternativa, dos R^{81} ,
tomados junto con el átomo de nitrógeno al que estos están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7
miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales
seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener una sustitución -H o alquilo
 $\text{C}_1 - \text{C}_3$. Cada R^{72} es, de forma independiente, hidrógeno, (alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$) o (fluoroalquilo $\text{C}_1 - \text{C}_6$); cada R^{82} es, de
forma independiente, R^{72} o, como alternativa, dos R^{82} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que estos están
enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente 1, 2, 3 o 4 de los
mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N y S, de los
cuales N puede tener una sustitución -H o alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_3$. Cada M^+ puede ser, de forma independiente, por ejemplo,
25 un ión alcalino, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ión amonio, tal como $+\text{N}(\text{R}^{60})_4$; o un ión alcalinotérreo, tal como $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$,
 $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$, o $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ (el subíndice 0,5 quiere decir, por ejemplo, que uno de los contraiones para tales iones
alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto que se divulga en el presente documento
y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos moléculas ionizadas que se divulgan en el presente documento
pueden servir como contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado
30 puede servir como el contraión para tales iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, se pretende
que $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ incluya $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo, N-pirrolidinilo, N-piperazinilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y N-morfolinilo.

Los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en los grupos alqueno, alquino, arilo y
heteroarilo "sustituidos" son, a menos que se especifique lo contrario, $-\text{R}^{60}$, halo, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$,
35 $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_3\text{M}^+$, $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3\text{M}^+$,
 $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$,
 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$,
 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OCO}_2\text{M}^+$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$,
 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ y
 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son tal como se ha definido previamente.

Los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y heterocicloalquilo
"sustituidos" son, a menos que se especifique lo contrario, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, trihalometilo,
40 $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O})_2(\text{M}^+)_2$,
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$,
45 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$,
 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son tal
como se ha definido previamente.

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

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

ácido dicloroacético, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidrocórico, ácido metanosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-piroglutámico, sacarina, ácido salicílico, ácido gentísico, y / o ácido 4-acetamidobenzoico.

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

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

30 Los presentes compuestos, sales y N-óxidos de la invención, y profármacos de los mismos, también se divulgan en el presente documento, por ejemplo, en forma de solvato o hidrato.

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

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

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

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

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

65 Se pueden preparar composiciones previstas para su uso oral de acuerdo con cualquier método adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que se

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

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

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

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

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

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

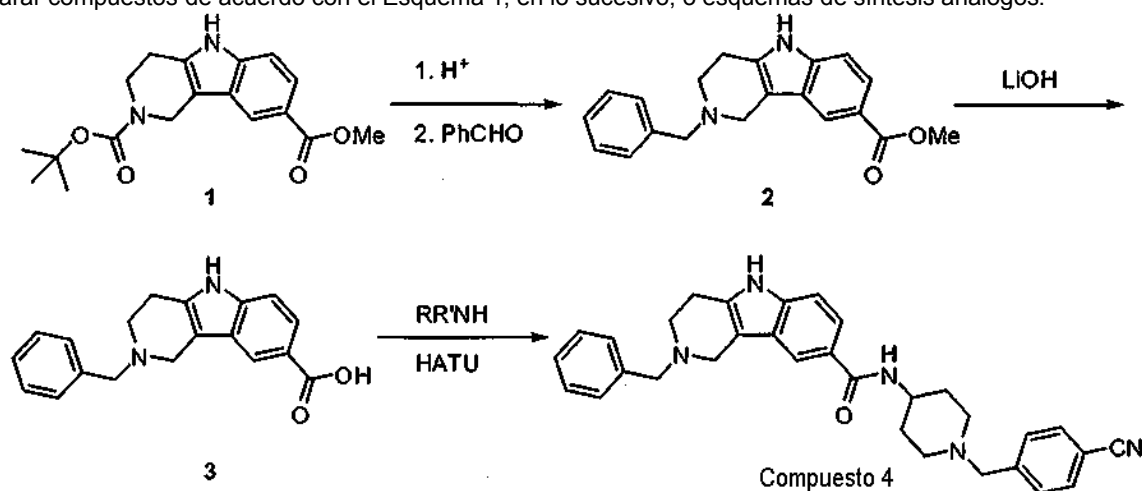
También pueden encontrarse composiciones farmacéuticas en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto,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

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

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

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

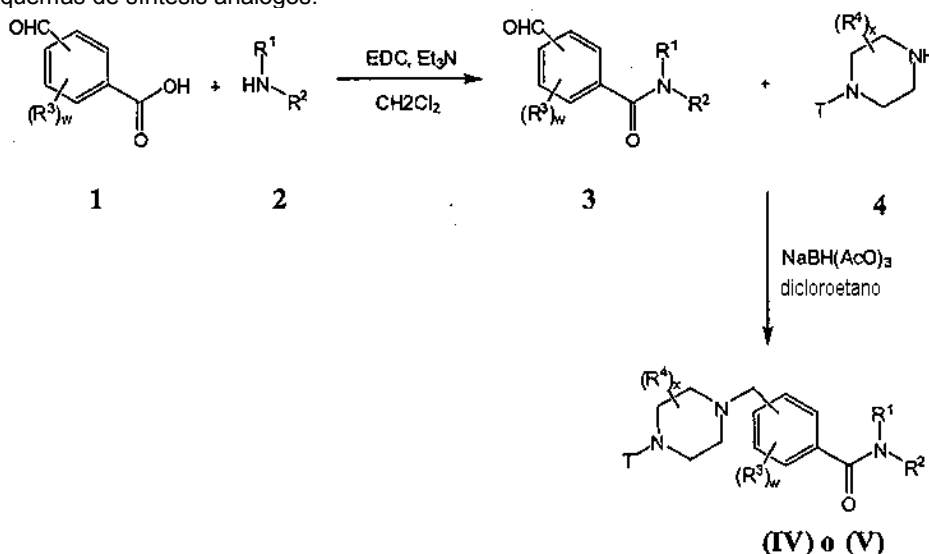
Los compuestos que se divulgan en el presente documento se pueden fabricar usando unos procedimientos familiares para el experto en la materia y tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 1, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis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



Esquema 1

Haciendo referencia al Esquema 1, el éster de tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indolcarboxilato 1 protegido con BOC, por ejemplo, se somete a retirada del BOC y se acopla con un benzaldehído por medio de, por ejemplo, una aminación reductiva para formar un compuesto 2 bencil-sustituido. El éster se saponifica y se protona para formar el ácido carboxílico 3 correspondiente, que a continuación se acopla con una amina adecuada (en este caso, una 1-bencilpiperidin-4-amina sustituida) para formar el Compuesto 4 de la Tabla 1. Ejemplos de la síntesis de compuestos se proporcionan en lo sucesivo en el Ejemplo 1.

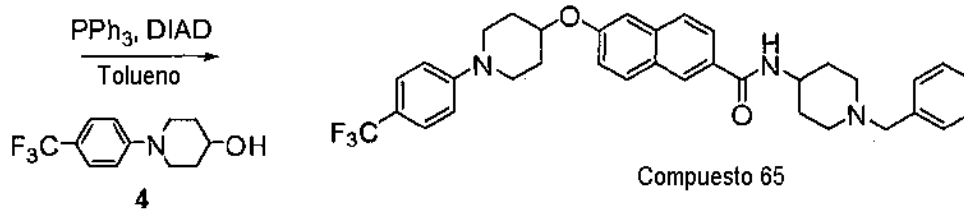
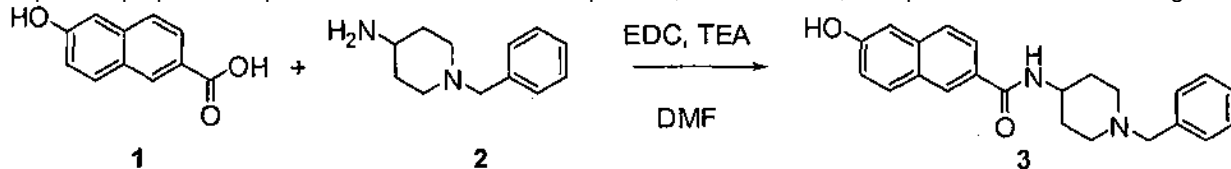
Se pueden preparar compuestos de las fórmulas estructurales (IV) - (V) de acuerdo con el Esquema 2, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:



Esquema 2

Haciendo referencia al Esquema 2, el ácido aldehídico 1, por ejemplo, se puede acoplar con la amina 2 para proporcionar la amida 3. La amida 3 a su vez se puede acoplar de forma reductiva con la piperazina 4 para proporcionar compuestos. Un ejemplo de la síntesis de un compuesto se proporciona en lo sucesivo en el Ejemplo 2.

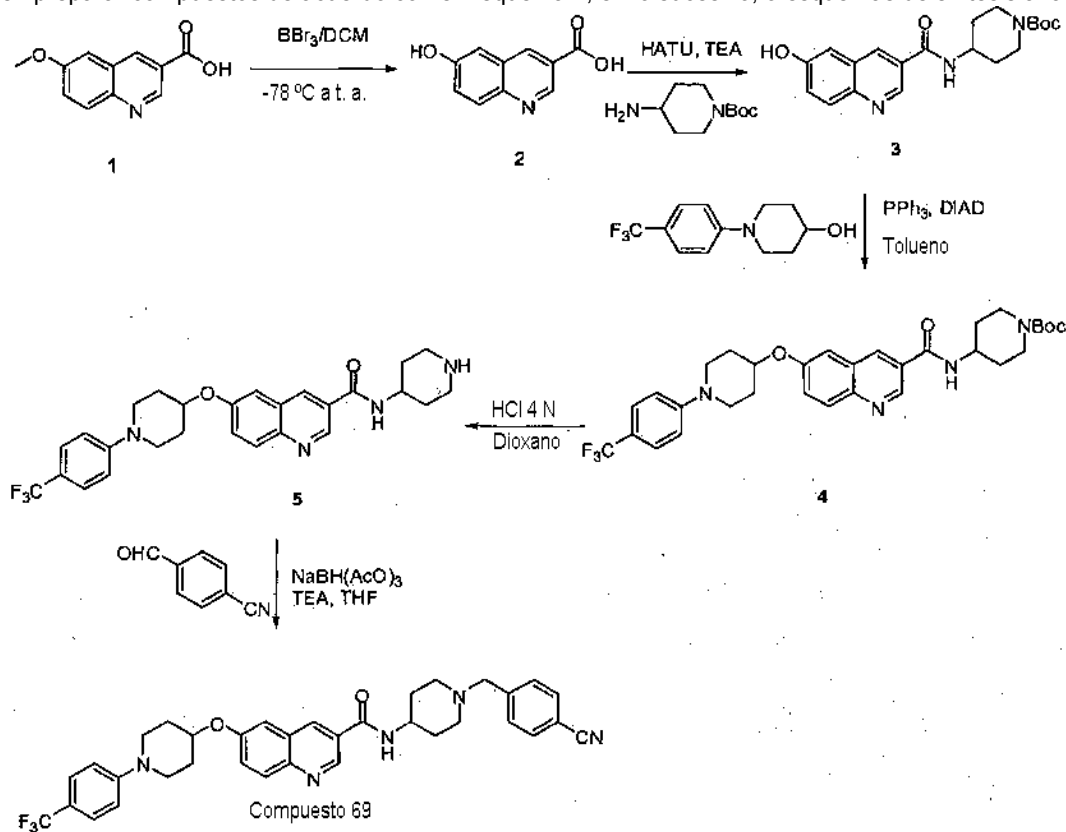
5 Se pueden preparar compuestos de acuerdo con el Esquema 3, en lo sucesivo, o esquemas de síntesis análogos:



Esquema 3

Haciendo referencia al Esquema 3, el ácido hidroxinaftoico 1, por ejemplo, se acopla con una 4-aminopiperidina 2 protegida (por ejemplo, con bencilo) para formar la N-piperidin-4-il naftamida 3, que se acopla con la 4-hidroxipiperidina 4, por ejemplo, bajo condiciones de Mitsunobu, para formar el Compuesto 65 de la Tabla 1. Un ejemplo de la síntesis de un compuesto de la fórmula estructural (VI) se proporciona en lo sucesivo en el Ejemplo 3.

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

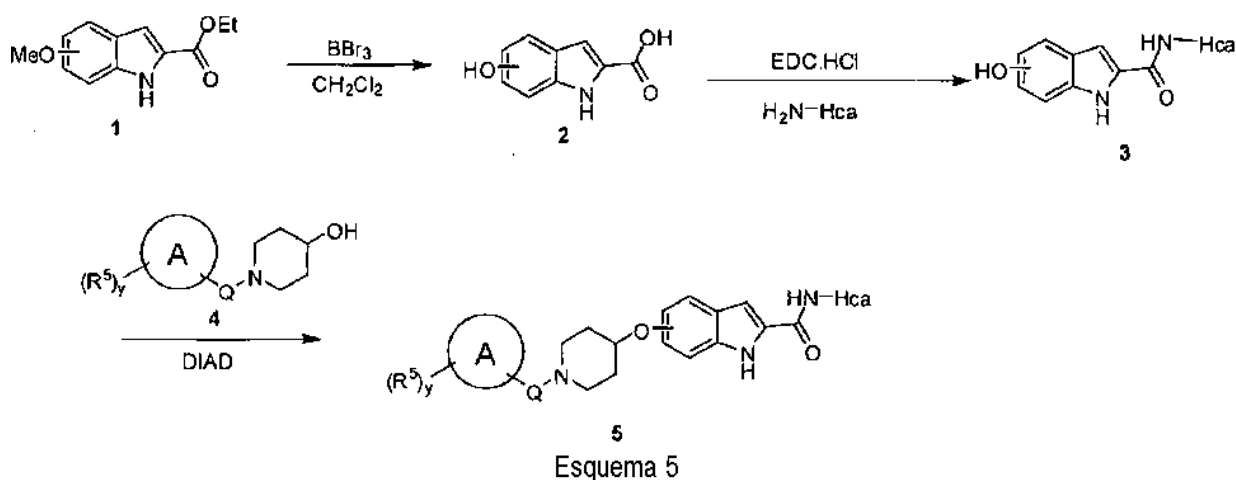


Esquema 4

15 Haciendo referencia al Esquema 4, el ácido metoxiquinolincarboxílico 1, por ejemplo, se convierte en el ácido hidroxiquinolincarboxílico 2 correspondiente, mediante la retirada del grupo metilo con, por ejemplo, tribromuro de

boro. El resto ácido se acopla con 4-aminopiperidina protegida con Boc para formar la N-piperidin-4-il quinolincaroamidato **3** protegido. El acoplamiento del grupo hidroxilo de **3** con una 4-hidroxipiperidina deseada proporciona el compuesto **4** protegido con Boc, que se protege para proporcionar la N-piperidin-4-il piperidiniloxiquinolincaroamidato **5**. La aminación reductiva de un benzaldehído con la amida piperidina proporciona el Compuesto 69 de la Tabla 1. Un ejemplo de la síntesis de un compuesto se proporciona en lo sucesivo en el Ejemplo 4.

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



Haciendo referencia al Esquema 5, el éster de metoxiindol **1**, por ejemplo, se convierte en el ácido hidroxindolcarboxílico **2** correspondiente con tribromuro de boro. El ácido carboxílico **2** se acopla con una amina Hca para proporcionar la hidroxindol amida **3**. El hidroxiazacicloalcanol **4** (que se ilustra como una 4-hidroxipiperidina) se acopla con la amida **3** para proporcionar la (azacicloalcoxi)benzoindolamida **5**. Un ejemplo de la síntesis de un compuesto de la fórmula estructural (X) se proporciona en lo sucesivo en el Ejemplo 5.

Un experto en la materia puede adaptar las secuencias de reacción de los Esquemas 1 - 5 para que encajen con la molécula objetivo deseada. Por supuesto, en determinadas situaciones un experto en la materia usará diferentes reactivos para afectar a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de unos determinados de los sustituyentes. Adicionalmente, un experto en la materia reconocería que se pueden sintetizar compuestos de la invención usando diferentes rutas completamente.

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

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

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

En una realización, un método de aumento de la oxidación de ácidos grasos en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, N-óxido (o solvato o hidrato de los mismos) o composición que se han descrito en lo que antecede. La acetil Co-A carboxilasa (ACC) cataliza la formación de malonil Co-A, un potente inhibidor de la oxidación de ácidos grasos; la fosforilación

de ACC reduce en gran medida su actividad catalítica, reduciendo de ese modo la concentración de malonil Co-A y aumentando la tasa de oxidación de ácidos grasos. Debido a que los compuestos que se divulgan en el presente documento pueden aumentar la tasa de fosforilación de ACC, estos pueden reducir la inhibición de la oxidación de ácidos grasos y, por lo tanto, aumentar su tasa global.

5 En otra realización, un método de disminución de la concentración de glicógeno en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, N-óxido (o solvato o hidrato de los mismos) o composición que se han descrito en lo que antecede.

10 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, N-óxido (o solvato o hidrato de los mismos) o composición que se han descrito en lo que antecede.

15 En otra realización, un método de reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, N-óxido (o solvato o hidrato de los mismos) o composición que se han descrito en lo que antecede.

20 En otra realización, un método de aumento de la sensibilidad a la insulina de un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, N-óxido (o solvato o hidrato de los mismos) o composición que se han descrito en lo que antecede.

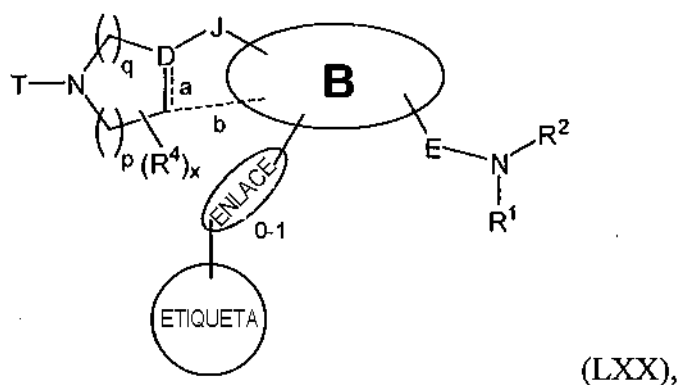
25 Por consiguiente, los compuestos y composiciones que se divulgan en el presente documento pueden ser para su uso en el tratamiento de una diversidad de trastornos metabólicos. Por ejemplo, un método de tratamiento de la diabetes de tipo II en un sujeto que necesite tal tratamiento incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, profármaco, N-óxido o composición que se han descrito en lo que antecede. Un método de tratamiento o de prevención de la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, N-óxido (o solvato o hidrato de los mismos) o composición que se han descrito en lo que antecede.

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

40 Los compuestos que se divulgan en el presente documento se pueden ligar a agentes de etiquetado, por ejemplo, para su uso en una diversidad de experimentos que exploran su enlace a receptor, eficacia y metabolismo. Por consiguiente, también se divulga en el presente documento un conjugado etiquetado que comprende un compuesto tal como se divulga en el presente documento que está ligado de forma covalente a un agente de etiquetado, de forma opcional a través de un ligador. Los agentes ligadores y de etiquetado adecuados serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia tras la consideración de la presente divulgación. El agente de etiquetado puede ser, por ejemplo, una etiqueta de afinidad tal como biotina o estreptavidina, un hapteno tal como digoxigenina, una enzima tal como una peroxidasa, o un marcador fluorofórico o cromofórico. Se puede usar cualquier enlazador adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usa un enlazador de etilen glicol, oligo(etilen glicol) o poli(etilen glicol). Otros ejemplos de enlazadores incluyen aminoácidos, que se pueden usar solos o en combinación con otros grupos enlazadores, tales como etilen glicol, oligoetilen glicol o polietilen glicol. Los enlazadores adecuados incluyen, sin limitación, aminoácidos simples, así como di- y tripéptidos. En una realización, el enlazador incluye un residuo de glicina. El experto en la materia notará, por supuesto, que se pueden usar otros ligadores y agentes de etiquetado.

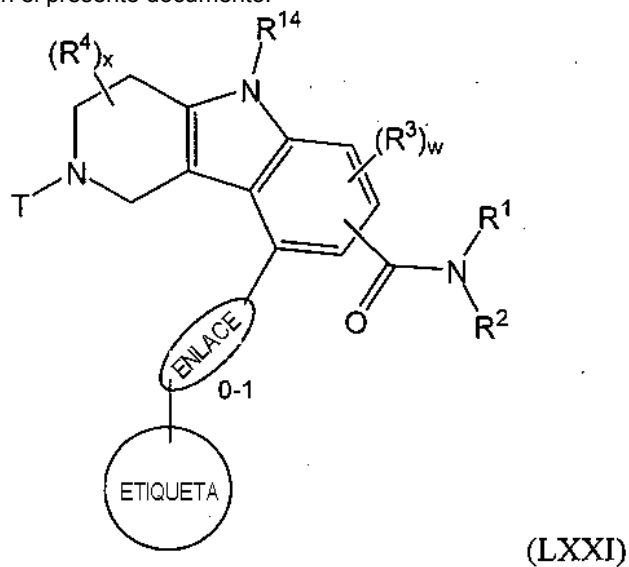
50 Una cadena de alquileo puede ser el enlazador. El enlazador puede tener la estructura $-[(\text{alquilo } C_0 - C_3)-Y^m]_m-$, en la que cada Y^m es $-O-$, $-N(R^3)-$, o L , y m se encuentra en el intervalo de 1 - 40. Un conjugado etiquetado que tiene la fórmula estructural (LXX) se divulga en el presente documento:

55



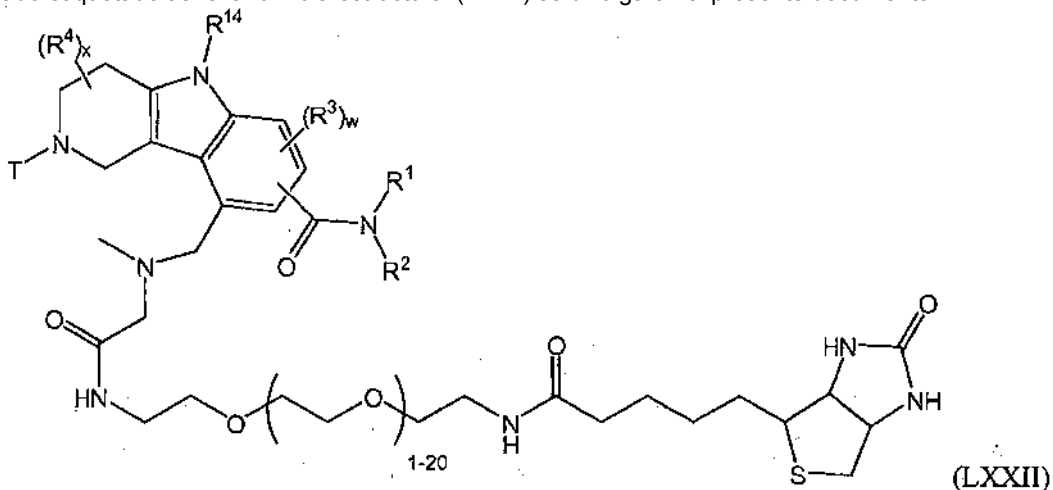
5 en la que el resto "ENLACE" es un ligador y es opcional, y el resto "ETIQUETA" es un agente de etiquetado, y otras variables son tal como se ha descrito en lo que antecede. Cualquiera de los compuestos que se divulgan en el presente documento se puede usar en un conjugado etiquetado.

El resto $-(\text{ENLACE})_{0-1}(\text{ETIQUETA})$ puede estar unido al sistema de anillo "B" en una posición de anillo de benzo, de pirido o de pirazino en la posición *meta* en relación con el resto J. Un conjugado etiquetado que tiene la fórmula estructural (LXXI) se divulga en el presente documento:



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

15 Un conjugado etiquetado tiene la fórmula estructural (LXXII) se divulga en el presente documento:



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

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

5

Ejemplos

Ejemplo 1

10 (a) Ejemplo de síntesis: 2-bencil-M-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 4).

El Compuesto 4 se preparó tal como se ha descrito en el Esquema 1, en lo que antecede.

15 Etapa 1

Una solución de 8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,8(5H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo (0,5 g, 1,5 mmol) en diclorometano / ácido trifluoroacético (1 : 1, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción a continuación se concentró, se diluyó con ácido acético (5 ml) y se concentró de nuevo para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en THF / MeOH (4 : 1, 10 ml) seguido por la adición de benzaldehído (170 μ l, 180 mg, 1,7 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (485 mg, 2,3 mmol) y ácido acético (175 μ l, 185 mg, 3,1 mmol). Cantidades adicionales de benzaldehído (4 x 170 μ l) y triacetoxiborohidruro de sodio (4 x 485 mg) se añadieron a lo largo del transcurso de las 8 h posteriores. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio saturada (30 ml). La capa acuosa a continuación se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (diclorometano puro \rightarrow MeOH al 3 % / CH₂Cl₂) proporcionó 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo como un sólido cristalino de color blanco (320 mg, 66 %). RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,17 (1H, d, J = 1,1 Hz); 7,73 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz); 7,44 - 7,27 (6H, m); 3,88 (3H, s); 3,83 (2H, s. a.); 3,73 (2H, s. a.) 2,95 - 2,88 (4H, m). EM (M+H)⁺ = 321.

30

Etapa 2

A una solución de 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (307 mg, 1,0 mmol) en THF / MeOH / H₂O (2 : 1 : 1, 12 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (240 mg, 5,7 mmol). La mezcla de reacción a continuación se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que la totalidad del material de partida se hubo consumido (2 - 3 días). La mezcla de reacción turbia resultante a continuación se concentró para dar un residuo espumoso de color amarillo. La trituración con una solución de HCl al 10 % proporcionó ácido 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico como un sólido cristalino de color amarillo tras la filtración y el secado a vacío (269 mg, 92 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆): 8,11,59 (1H, s); 10,92 (1H, s); 8,07 (1H, s); 7,71 (1H, d, J = 8,5 Hz); 7,65 (2H, d, J = 3,6 Hz); 7,49 (3H, d, J = 73,6 Hz); 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz); 4,58 - 4,3 (4H, m); 3,78 - 3,69 (1H, m); 3,52 - 3,05 (3H, m). EM (M+H)⁺ = 307.

40

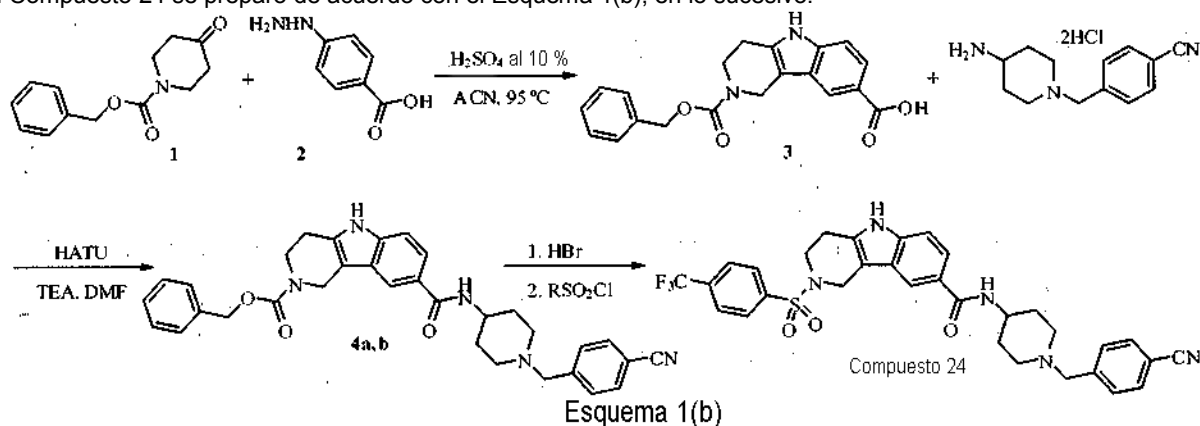
Etapa 3

A una solución de ácido 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (50 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron HATU (O-(hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (75 mg, 0,2 mmol), diclorhidrato de 4-amino-1-(4-cianobencil)piperidina (47 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (105 μ l, 76 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (30 ml) para dar un precipitado de color blanco que se filtró y se secó a vacío. El sólido resultante se trituró con etil éter para proporcionar el Compuesto 4 como un sólido cristalino de color blanco (80 mg, 97 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 11,00 (1H, s. a.); 8,00 (1H, d, J = 7,7 Hz); 7,82 (1H, s); 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz); 7,53 (1H, d, J = 11,8 Hz); 7,50 (2H, d, J = 1,1 Hz); 7,39 (2H, d, J = 6,6 Hz); 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz); 7,32 - 7,23 (2H, m); 3,76 (3H, s. a.); 3,58 (4H, d, J = 10,5 Hz); 2,89 - 2,73 (6H, m); 2,06 (2H, t, J = 11,0 Hz); 1,76 (2H, d, J = 9,9 Hz); 1,58 (2H, q, J = 10,7 Hz). EM (M+H)⁺ = 504.

55

(b) Ejemplo de síntesis: N-(1-(4-Cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 24).

El Compuesto 24 se preparó de acuerdo con el Esquema 1(b), en lo sucesivo:



5

Etapa 1

10 Una solución de 4-oxo-1-piperidina carboxilato de bencilo (**1** en el Esquema 1(b)), 30,7 g, 131 mmol) y ácido 4-hidrazinobenzoico (**2**, 20 g, 131 mmol) en ACN / ácido sulfúrico al 10 % (1 : 1.400 ml) se dejó agitar a reflujo durante 19 h. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, y el sólido de color amarillo resultante se recogió por filtración, se lavó con H₂O (3 x 50 ml) y se secó a vacío durante la noche para proporcionar ácido 2-(benciloxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**3**) como un sólido de color amarillo pálido (35,2 g, 77 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 12,33 (s. a., 1H), 11,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 6H), 5,14 (s, 2H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 3,79 (s. a., 2H), 2,82 (s. a., 2H) ppm; EM (ES) 351 (M+H).

15

Etapa 2

20 A una solución de ácido 2-(benciloxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**3**, 0,5 g, 1,4 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron HATU (0,65 g, 1,7 mmol), diclorhidrato de 4-amino-1-(4-cianobencil)piperidina (0,41 g, 1,4 mmol) y trietilamina (1,05 ml, 0,76 g, 7,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (75 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color castaño. La cromatografía en columna (DCM puro → MeOH al 5 % / DCM) proporcionó 8-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de bencilo (**4a** en el Esquema 1(b)) como un sólido de color blanco tras la trituración con etil éter (0,55 g, 70 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,14 (s. a., 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 6H), 5,14 (s, 2H), 4,67 (s. a., 2H), 3,80 (s. a., 3H), 3,57 (s, 2H), 2,82 (s. a., 4H), 2,08 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,61 (q, J = 10,7 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 548 (M+H).

25

30

Etapa 3

35 A una solución de 8-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de bencilo (**4a**, 50 mg, 91 μmol) en DCM (diclorometano) (1,0 ml) se añadió gota a gota una solución de HBr / AcOH (48 % p / v, 1,0 ml). Después de que la mezcla de reacción de color marrón resultante se agitara durante 30 min, los volátiles se evaporaron, MeOH (2 ml) se añadió y los volátiles se evaporaron de nuevo. El residuo de color marrón resultante se disolvió en DMF (1,0 ml) y se añadieron trietilamina (0,5 ml, 0,36 g, 3,6 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (45 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml) para dar un precipitado de color marrón que se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el Compuesto 24 tras la trituración con etil éter (18 mg, 31 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,21 (s. a., 1H), 11,18 (s. a., 1H), 9,75 (s. a., 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 4H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 3,55 - 3,06 (m, 7H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,07 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,78 (q, J = 11,3 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 622 (M+H).

40

45

50 Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los que se describen en el Ejemplo de síntesis 1(b) y en el Esquema 1(b).

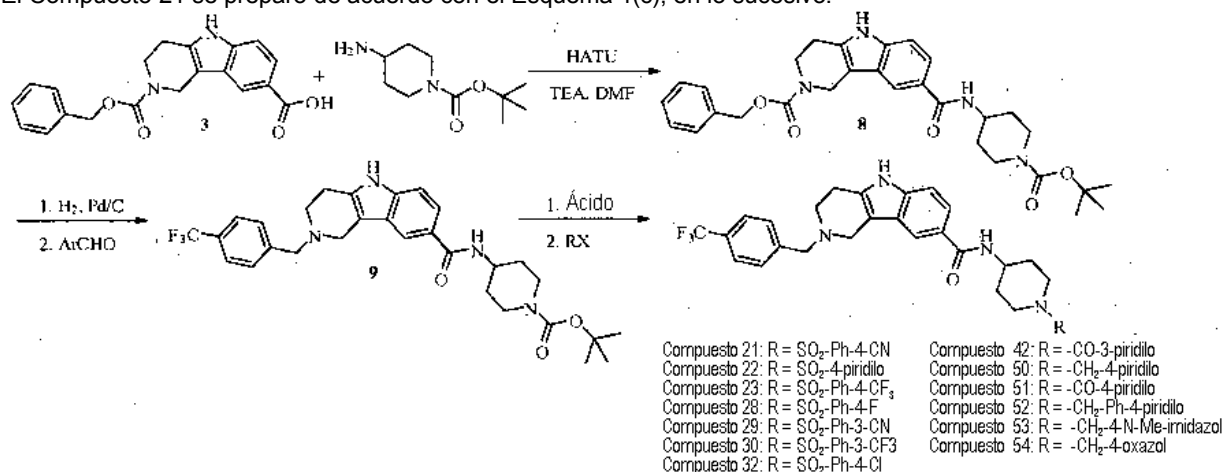
Compuesto 19: trifluoroacetato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (41 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (s. a., 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 5H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 - 4,08 (m, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 4H), 3,21 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,28 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,90 (q, J = 11,6 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 597 (M+H).

Compuesto 25: trifluoroacetato de N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-cianofenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (13 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,82 (m, 2H), 2,28 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 1,75 (q, J = 11,8 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 579 (M+H).

Compuesto 26: trifluoroacetato de N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (24 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,00 (m, 1H), 8,25 (ddd, J = 8,3, 2,2, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 (s. a., 2H), 4,43 (s. a., 2H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 3,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 1,98 - 1,81 (m, 2H) ppm; EM (ES) 555 (M+H).

(c) Ejemplo de síntesis: N-(1-(4-Cianofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 21).

El Compuesto 21 se preparó de acuerdo con el Esquema 1(c), en lo sucesivo:



Esquema 1(c)

Etapas 1

8-(1-(terc-butoxicarbonyl)piperidin-4-ilcarbamoyl)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de bencilo (**8** en el Esquema 1(c)) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede como un sólido de color blanco apagado (95 %). RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) 11,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s. a., 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 6H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (s. a., 2H), 4,06 - 3,88 (m, 3H), 3,80 (s. a., 2H), 2,87 - 2,77 (m, 4H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,35 (m, 11H) ppm; EM (ES) 533 (M+H).

Etapas 2

i) Una solución de 8-(1-(terc-butoxicarbonyl)piperidin-4-ilcarbamoyl)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de bencilo (**8**, 20,98 g, 39 mmol) y Pd / C (10 % en peso) (4,0 g) en MeOH (300 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El paladio a continuación se filtró, se lavó con MeOH y la solución transparente resultante se concentró para dar 4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un residuo espumoso de color blanco (11,63 g, 74 % ppm; EM (ES) 399 (M+H).

ii) A una solución de 4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,63 g, 29,2 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (4,8 ml, 6,12 g, 35,1 mmol) en DCM (200 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12,4 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (300 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanco apagado. La trituración con etil éter proporcionó 4-(2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-

carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**9** en el Esquema 1(c)) como un sólido de color blanco (13,60 g, 84 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,03 (s. a., 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 - 3,83 (m, 5H), 3,62 (s, 2H), 2,90 - 2,77 (s. a., 6H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,55 - 1,30 (m, 11H) ppm; EM (ES) 557 (M+H).

5

Etapa 3

A una solución de 4-(2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**9**, 50 mg, 90 μmol) en DCM (1,0 ml), se añadió TFA (1,0 ml). Después de dejar agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, los volátiles se evaporaron, DCM y tolueno (10 ml) se añadieron y los volátiles se evaporaron (2 x). El residuo resultante se disolvió en DMF (2,0 ml) y se añadieron trietilamina (0,5 ml), 0,36 g, 3,6 mmol) y cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (22 mg, 110 μmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml) para dar un sólido de color castaño que se trituró con etil éter para proporcionar N-(1-(4-cianofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 21, 54 mg, 97 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,04 (s. a., 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 4H), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 2H) ppm; EM (ES) 622 (M+H).

10

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los que se describen en el Ejemplo de síntesis 1(c) y en el Esquema 1(c).

Compuesto 22: N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (93 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,94 - 8,93 (m, 1H), 8,82 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 5H), 7,53 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 5H), 3,72 (s, 2H), 2,95 - 2,93 (m, 4H), 2,56 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 2H) ppm; EM (ES) 598 (M+H).

25

Compuesto 23: 2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (97 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,03 (s. a., 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,67 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,54 - 2,47 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,51 (q, J = 11,4 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 665 (M+H).

30

Compuesto 28: N-(1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (**10d**) (79 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,03 (s. a., 1H), 7,83 - 7,79 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 4H), 2,84 (s. a., 4H), 2,41 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 615 (M+H).

35

Compuesto 29: N-(1-(3-cianofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (81 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,03 (s. a., 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,84 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,67 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,84 (s. a., 4H), 2,53 - 2,46 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 622 (M+H).

45

Compuesto 30: 2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (75 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,04 (s. a., 1H), 8,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,2, 6,1 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,68 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,84 (s. a., 4H), 2,51 - 2,45 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 2H) ppm; EM (ES) 665 (M+H).

50

Compuesto 32: trifluoroacetato de N-(1-(4-clorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (59 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,45 (s. a., 1H), 10,41 (s. a., 1H), 8,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 7,82 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,67 (s. a., 2H), 4,54 - 4,32 (m, 2H), 3,77 (s. a., 2H), 3,65 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,13 (s. a., 2H), 2,44 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 631 (M+H).

60

(d) Ejemplo de síntesis: N-(1-nicotinilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 42).

N-(1-Nicotinilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el compuesto 42) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo de síntesis 1(c) en lo que antecede

65

(usando clorhidrato de cloruro de nicotililo en lugar de cloruros de sulfonilo) como un sólido de color blanco apagado (87 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,05 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 7,7, 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 3,02 - 2,78 (m, 5H), 1,97 - 1,73 (m, 2H), 1,62 - 1,40 (m, 2H) ppm; EM (ES) 562 (M+H).

(e) Ejemplo de síntesis: N-(1-(Piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 50)

Etapa 1

Una solución de 4-(2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**9** en el Esquema 1(c)), 340 mg, 0,6 mmol) en HCl 4 N / dioxano (10,0 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción a continuación se concentró y el residuo resultante se trituró con etil éter para dar sal de diclorhidrato de 4-(2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidina como un sólido de color blanco (320 mg, 100 %).

Etapa 2

Una solución de la sal de diclorhidrato de la etapa 1, en lo que antecede (65 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DMF (2,0 ml) y se añadieron bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (2 x 35 mg, 2 x 0,14 mmol) y trietilamina (2 x 80 µl, 2 x 58 mg, 2 x 570 µmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml) para dar un sólido de color blanco apagado que se trituró con etil éter para proporcionar N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 50, 60 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,02 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,90 - 2,74 (m, 6H), 2,06 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,60 (q, J = 10,9 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 548 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon tal como se ha descrito en el Ejemplo de síntesis 1(e) y en el Esquema 1(c).

Compuesto 51: N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (67 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,04 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,46 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,85 (s. a., 4H), 1,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,57 - 1,44 (m, 2H) ppm; EM (ES) 562 (M+H).

Compuesto 52: N-(1-(4-carbamoiibencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (66 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,02 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,90 - 2,76 (m, 6H), 2,03 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,58 (q, J = 10,6 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 590 (M+H).

(f) Ejemplo de síntesis: M-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 53)

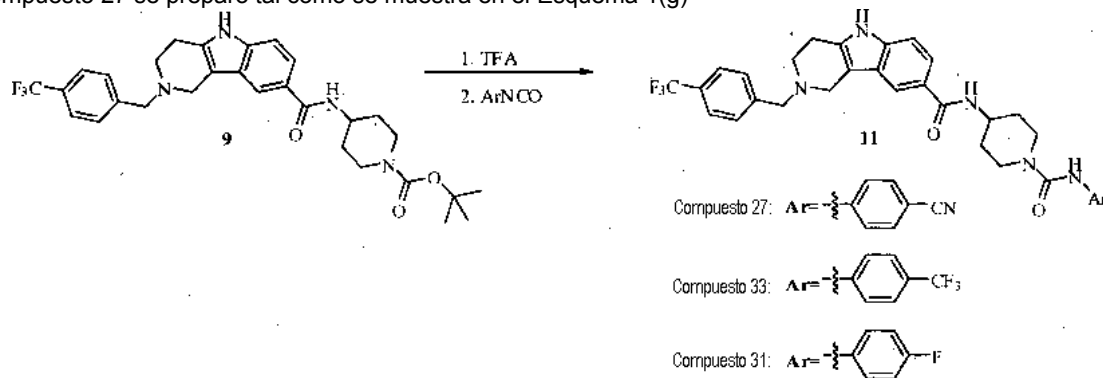
A una solución de la sal de diclorhidrato que se prepara en la etapa 1 del Ejemplo de síntesis 1(e) (65 mg, 0,12 mmol) disuelta en DCM (2,0 ml), se añadieron 1-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (2 x 16 mg, 2 x 0,15 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2 x 55 mg, 3 x 260 µmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, y tras la compleción de la reacción, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (30 ml). Las capas se separaron, se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (2 x 10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La trituración del residuo con etil éter proporcionó N-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida como un sólido de color blanco (el Compuesto 53, 31 mg, 46 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,02 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 6H), 1,98 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,52 (q, J = 10,8 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 551 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon tal como se ha descrito en el Ejemplo de síntesis 1(f) y en el Esquema 1(c).

5 Compuesto 54: N-(1-(oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (46 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,02 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,90 - 2,76 (m, 6H), 2,04 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,54 (q, J = 10,9 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 538 (M+H).

(g) Ejemplo de síntesis: Compuestos de N-carbamoilo 27, 31, 33

El Compuesto 27 se preparó tal como se muestra en el Esquema 1(g)



Esquema 1(g)

10

15 N-(1-(4-cianofenilcarbamoil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 27) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo de síntesis 1 (c), con una purificación mediante cromatografía en columna (MeOH al 5 % \rightarrow 10 % / DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco apagado (37 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 8H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,07 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,96 - 2,93 (m, 4H), 2,02 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 2H) ppm; EM (ES) 601 (M+H).

15

20 Trifluoroacetato de 2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 33) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo de síntesis 1(c) en lo que antecede seguido por purificación usando HPLC como un sólido de color amarillo (60 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,46 (s, 1H), 10,46 (s. a., 1H), 8,95 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,67 (s. a., 2H), 4,58 - 4,33 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,78 (s. a., 2H), 3,14 (s. a., 2H), 2,95 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H) ppm; EM (ES) 644 (M+H).

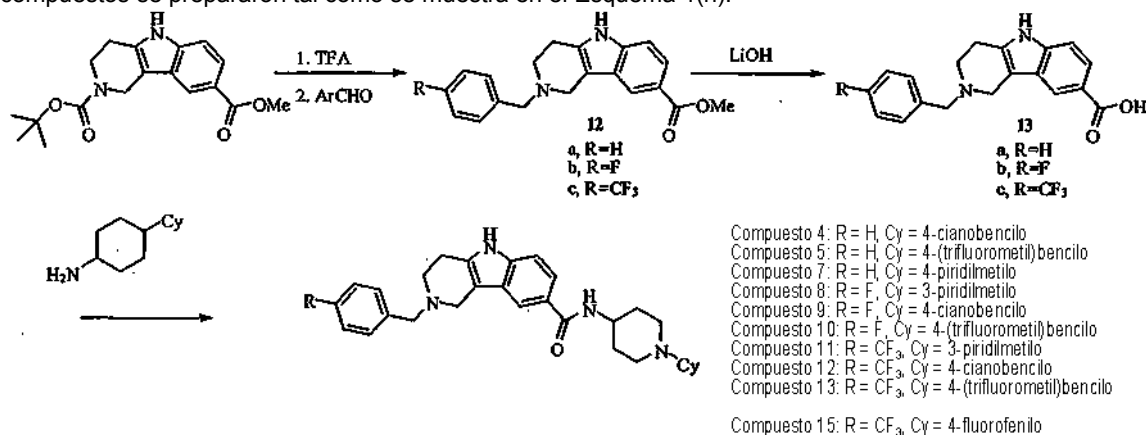
25

30 N-(1-(4-Fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida se preparó tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo de síntesis 1(c) en lo que antecede como un sólido de color blanco apagado (96 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 6H), 1,81 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H) ppm; EM (ES) 594 (M+H).

35

(h) Ejemplo de síntesis: Compuestos de carboxamida

Los compuestos se prepararon tal como se muestra en el Esquema 1(h).



Esquema 1(h)

5

Etapa 1

A una solución de 8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,8(5H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (0,50 g, 1,5 mmol) en DCM (5,0 ml), se añadió TFA (5,0 ml). Después de dejar agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, los volátiles se evaporaron, DCM y tolueno (20 ml) se añadieron y los volátiles se evaporaron (2 x). El residuo resultante se disolvió en THF / MeOH (4 : 1, 10 ml) y se añadieron benzaldehído (0,17 ml, 0,18 g, 1,7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,485 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y 4 equivalentes más del aldehído y agente de reducción se añadieron para dar lugar a que la reacción llegara a su completión. La mezcla de reacción a continuación se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (300 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un residuo espumoso. La cromatografía en columna (DCM → Me-OH al 3 % / DCM) proporcionó 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (**12a** en el Esquema 1(h)) como un sólido de color blanco (0,32 g, 66 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 4H) ppm; EM (ES) 321 (M+H).

2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (**12b** en el Esquema 1(h)) se preparó de forma similar como un sólido de color blanco (51 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,90 (s. a., 4H) ppm; EM (ES) 339 (M+H).

2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (**12c** en el Esquema 1(h)) se preparó de forma similar como un sólido de color blanco apagado (0,37 g, 63 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,91 (s. a., 4H) ppm; EM (ES) 389 (M+H).

Etapa 2

A una solución de 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (**12a**, 0,31 g, 1,0 mmol) en THF / MeOH (2 : 1, 9 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio hidratado (0,24 g, 5,7 mmol) en agua (3,0 ml). Después de dejar agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 d, los volátiles se evaporaron para dar un residuo de color amarillo. La trituration del residuo con una solución de HCl al 10 % proporcionó ácido 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13a** en el Esquema 1(h)) como un sólido de color amarillo (0,27 g, 92 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,59 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,58 - 4,30 (m, 4H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,52 - 3,05 (m, 3H) ppm; EM (ES) 307 (M+H).

Ácido 2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13b** en el Esquema 1(h)) se preparó como un sólido de color blanco a partir de 2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (**12b**) de forma similar (99 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,16 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,67 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,53 (s. a., 2H), 3,76 (s. a., 2H), 3,24 (t, J = 5,8 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 325 (M+H).

Ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13c** en el Esquema 1(h)) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de 2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (**12c**) de forma similar (97 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,17 (s, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 5H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,62 (s. a., 1H), 4,54 (s. a., 1H), 3,90 (s. a., 1H), 3,66 (s. a., 1H), 3,26 (s. a., 2H) ppm; EM (ES) 375 (M+H).

Etapa 3

2-Bencil-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 4) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13a** en el Esquema 1(h)) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (97 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,00 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 6H), 2,06 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,58 (q, J = 10,7 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 504 (M+H).

2-Bencil-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 5) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13a**) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (83 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,01 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,90 - 2,72 (m, 6H), 2,05 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,59 (q, J = 10,5 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 547 (M+H).

2-Bencil-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 7) se preparó como un sólido de color blanco tras la purificación por HPLC a partir del ácido 2-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13a**) como un sólido de color amarillo tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (43 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,49 (s, 1H), 10,39 (s. a., 1H), 10,01 (s. a., 1H), 8,69 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 7H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,30 (m, 5H), 4,00 (s. a., 1H), 3,80 - 3,25 (m, 5H), 3,14 (s. a., 4H), 2,04 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,79 (q, J = 11,6 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 480 (M+H).

2-(4-Fluorobencil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 8) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13b** en el Esquema 1(h)) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (81 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,51 (s. a., 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 6H), 2,21 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,69 (qd, J = 11,8, 3,0 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 498 (M+H).

N-(1-(4-Cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 9) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13b**) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (87 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 6H), 2,20 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,70 (q, J = 11,0 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 522 (M+H).

2-(4-Fluorobencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 10) como un sólido de color blanco apagado se preparó a partir de ácido 2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13b**) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (73 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 7,84 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 7,44 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 6H), 2,20 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,70 (qd, J = 11,8, 2,8 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 565 (M+H).

N-(1-(Piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 11) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13c** en el Esquema 1(h)) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (66 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,64 (AB q, J = 11,7, 8,9 Hz, 4H), 7,55 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,7, 5,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), "2,98 - 2,88 (m, 6H), 2,21 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,69 (qd, J = 11,8, 2,9 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 548 (M+H).

N-(1-(4-Cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 12) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-

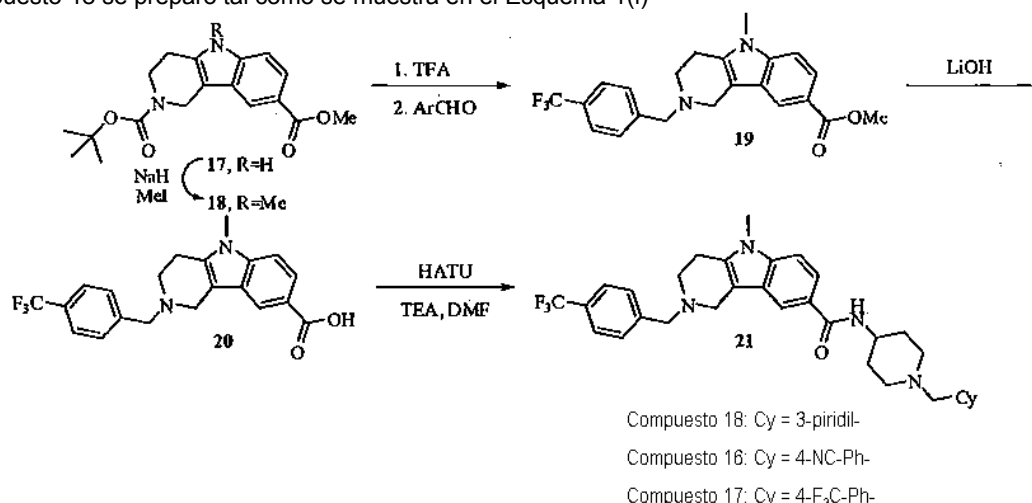
2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13c**) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (63 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 7,84 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 6H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 6H), 2,20 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,93 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,69 (qd, $J = 11,8, 3,0$ Hz, 2H) ppm; EM (ES) 572 (M+H).

2-(4-(Trifluorometil)bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 13) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13c**) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (55 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 7,84 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 6H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 6H), 2,20 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,94 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,70 (qd, $J = 11,7, 2,8$ Hz, 2H) ppm; EM (ES) 615 (M+H).

N-(1-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 15) se preparó como su sal de bistrifluoroacetato y se purificó mediante HPLC de fase inversa como un sólido de color blanco a partir de ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**13c**) tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (27 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 6H), 7,67 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 2H), 7,25 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,69 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 4,57 (s. a., 1H), 4,53 (s, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,16 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,93 (qd, $J = 12,0, 3,1$ Hz, 2H) ppm; EM (ES) 551 (M+H).

(i) Ejemplo de síntesis: 5-Metil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 18)

El Compuesto 18 se preparó tal como se muestra en el Esquema 1(i)



Esquema 1(i)

Etapa 1

Una solución de 8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,8(5H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**17** en el Esquema 1(i), 1,0 g, 3,0 mmol) en DMF (6,0 ml) se añadió a una solución fría (baño de hielo) de NaH (60 %, 121 mg, 3,0 mmol) en DMF (3 ml). Después de agitar a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 30 min, yodometano (210 μl , 471 mg, 3,3 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, se enfrió hasta 0 °C y se vertió en una solución de NH₄Cl saturada (20 ml). El precipitado de color marrón resultante se filtró, se secó y se sometió a cromatografía (DCM puro \rightarrow MeOH al 2 % / DCM) para proporcionar, tras la trituración con etil éter, 8-metil-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,8(5H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**18** en el Esquema 1(i), 0,82 g, 79 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) 8,13 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,64 (s. a., 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,52 (s, 9H) ppm; EM (ES) 345 (M+H).

Etapa 2

A una solución de 8-metil-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,8(5H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**18** en el Esquema 1(i), 0,30 g, 0,9 mmol) en DCM (3,0 ml), se añadió TFA (3,0 ml). Después de dejar agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h, los volátiles se evaporaron, se añadieron DCM (20 ml) y una

solución de NaOH 1 N fría (20 ml). Después de 5 min, la capa orgánica se separó, se lavó la capa acuosa con DCM (2 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 25 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar la amina libre como un aceite transparente. El tratamiento de la amina libre con 4-(trifluorometil)benzaldehído (290 µl, 370 mg, 2,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (340 mg, 1,6 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche proporcionó tras verter la mezcla de reacción en una solución de NaHCO₃ saturada, separar la capa orgánica, extraer la capa acuosa con DCM, secar (MgSO₄) y concentración un aceite de color amarillo. La cromatografía en columna (DCM puro → MeOH al 2 % / DCM) proporcionó 5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (**19** en el esquema 1(i)) como un sólido de color blanco (0,28 g, 78 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (AB q, J = 14,3, 8,3 Hz, 4H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,95 - 2,88 (m, 4H) ppm; EM (ES) 403 (M+H).

Etapa 3

15 A una solución de 5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (**19** en el Esquema 1(i), 0,27 g, 0,7 mmol) en THF / MeOH (2 : 1, 6 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio hidratado (0,17 g, 4,1 mmol) en agua (2,0 ml). Después de dejar agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 d, los volátiles se evaporaron para dar un residuo de color amarillo. La trituración del residuo con una solución de HCl al 10 % proporcionó ácido 5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**20** en el esquema 1(ii)) como un sólido de color blanco apagado (0,21 g, 82 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (AB q, J = 115,8, 8,4 Hz, 4H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,82 - 3,78 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (t, J = 5,9 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 389 (M+H).

25 Etapa 4

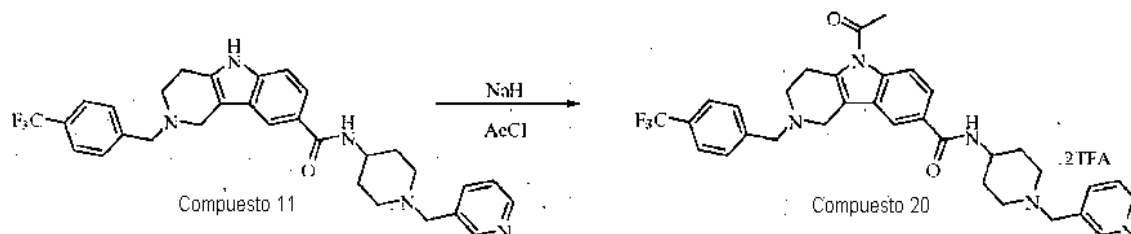
5-Metil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 18 de la Tabla 1) se preparó como su sal de bistrifluoroacetato y se purificó mediante HPLC de fase inversa como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (33 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,54 (s. a., 1H), 9,79 (s. a., 1H), 8,69 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 3H), 4,50 - 4,33 (m, 4H), 4,02 (s. a., 1H), 3,86 (s. a., 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 - 3,37 (m, 2H), 3,35 - 3,05 (m, 4H), 2,05 (d, J = 13,2, 2H), 1,77 (q, J = 12,2 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 562 (M+H).

40 N-(1-(4-Cianobencil)piperidin-4-il)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 16 de la Tabla 1) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (70 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 7H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,20 - 2,86 (m, 6H), 2,19 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,69 (qd, J = 12,0, 3,2 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 586 (M+H).

45 5-Metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 17 de la Tabla 1) se preparó como un sólido de color blanco apagado a partir de ácido 5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(b) en lo que antecede (68 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 7H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,20 - 2,88 (m, 6H), 2,19 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,70 (qd, J = 12,1, 3,3 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 629 (M+H).

(i) Ejemplo de síntesis: Bistrifluoroacetato de 5-acetil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 20).

El Compuesto 20 se preparó tal como se muestra en el Esquema 1(j).



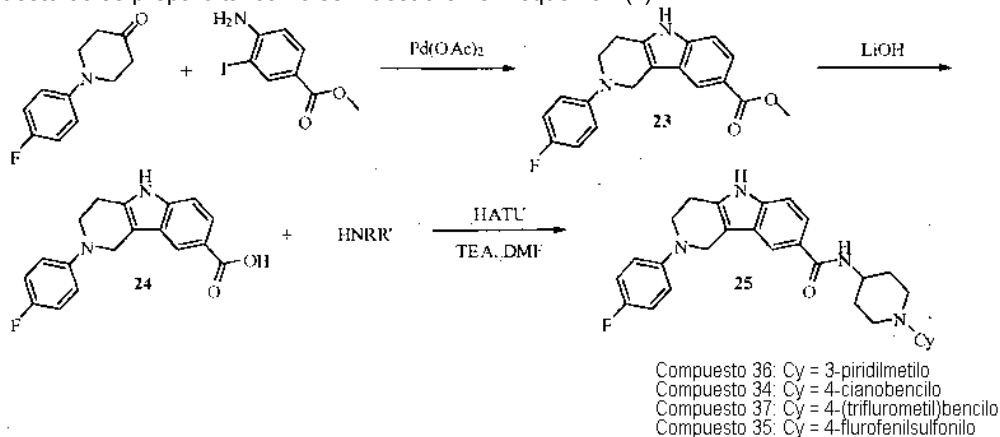
Esquema 1(j)

5

A una solución de N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-
 10 ib]indol-8-carboxamida (el Compuesto 11, 50 mg, 0,09 mmol) en DMF (1,0 ml), NaH (60 %, 5 mg, 0,13 mmol) se
 añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción de color marrón resultante se dejó agitar durante 20 min, se
 enfrió hasta -25 °C y se añadió cloruro de acetilo (7 µl, 7,7 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción a continuación se
 dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h y se vertió sobre una solución de NaHCO₃ saturada
 15 enfriada con hielo para dar un precipitado de color marrón que se recogió y se purificó mediante HPLC de fase
 inversa. El material purificado se trituró con etil éter para proporcionar 5-acetil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-
 (4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 20) como su sal de
 bistrifluoroacetato como un sólido de color blanco (31 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H),
 8,70 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 5H),
 7,61 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,26 - 4,14 (m, 1H), 3,77 (s. a., 2H), 3,64 - 3,52
 (m, 4H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,26 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,99 (s. a., 2H) ppm; EM (ES) 590 (M+H).

20 (k) Ejemplo de síntesis: 2-(4-Fluorofenil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-
 carboxamida (el Compuesto 36)

El Compuesto 36 se preparó tal como se muestra en el Esquema 1(k).



Esquema 1(k)

25

Etapa 1

Una solución de 4-amino-3-yodobenzoato de metilo (0,5 g, 1,8 mmol), 1-(4-fluorofenil)piperidin-4-ona (1,05 g, 5,4
 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,61 g, 5,4 mmol) y acetato de paladio (II) (20 mg, 0,09 mmol) en DMF (10,0
 30 ml) se desgaseó, se cargó con argón (3 x) y se dejó agitar a 110 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó
 enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml), y la capa acuosa se extrajo con
 EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (1 x 20 ml), se
 secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (EtOAc al 25 % / hexano)
 35 proporcionó, tras la trituración con etil éter, 2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de
 metilo (23 en el Esquema 1(k)) como un sólido de color amarillo (0,23 g, 39 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 8,17
 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,09 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,73 (t,
 J = 5,6 Hz, 2H), 3,12 (s. a., 2H) ppm; EM (ES) 325 (M+H).

Etapa 2

5 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de metilo (23, 0,22 g, 0,7 mmol) en THF / MeOH (2 : 1,3,0 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio hidratado (3 x 0,17 g, 3 x 4,0 mmol) en agua (1,0 ml). Después de dejar agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que el material de partida se ha consumido, los volátiles se evaporaron para dar un residuo de color amarillo. La trituration del residuo con una solución de HCl al 10 % proporcionó ácido 2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**24** en el Esquema 1(k)) como un sólido de color amarillo (0,21 g, 98 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (s. a., 2H), 7,37 (d, J = 8,5, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (s, 2H) ppm; EM (ES) 311 (M+H).

Etapa 3

15 A una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (**24**, 50 mg, 0,16 mmol) en DMF (2,0 ml), se añadieron HATU (75 mg, 0,2 mmol), diclorhidrato 1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-amina (48 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (150 µl, 110 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml) para dar un precipitado, se filtró y se secó a vacío durante la noche. La trituration con etil éter proporcionó 2-(4-fluorofenil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 36) como un sólido de color amarillo pálido (57 mg, 73 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,08 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (dt, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,87 - 3,72 (m, 1H), 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,80 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,61 (qd, J = 11,7, 3,0 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 484 (M+H).

25 N-(1-(4-Cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 34) se preparó como un sólido de color amarillo pálido tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo de síntesis 1(k) en lo que antecede (73 %). RMN de ¹H (DMSO-dg, 300 MHz) 11,07 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,88 - 3,72 (m, 1H), 3,63 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,89 (s. a., 2H), 2,82 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,63 (q, J = 10,0 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 508 (M+H).

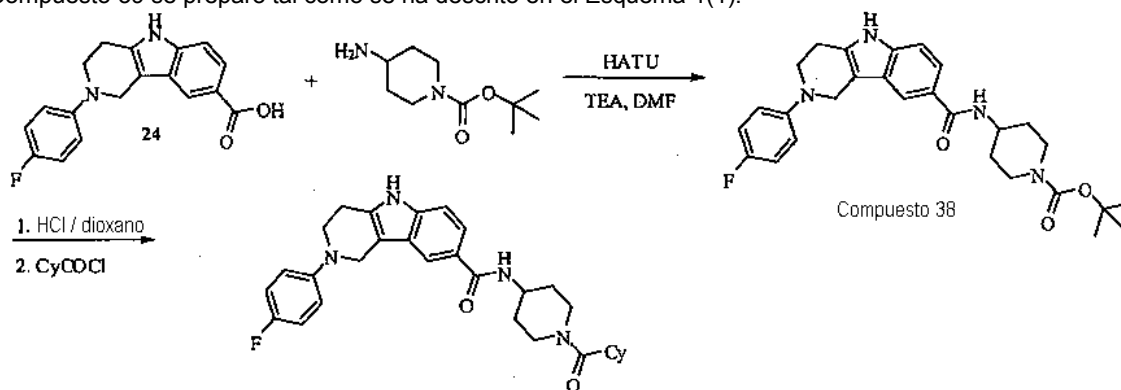
35 2-(4-Fluorofenil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 37) se preparó como un sólido de color amarillo pálido tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo de síntesis 1(k) (36 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,08 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,88 - 3,74 (m, 1H), 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 4H), 2,08 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,62 (q, J = 11,4 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 551 (M+H).

40 2-(4-Fluorofenil)-N-(1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 35) se preparó como un sólido de color blanco apagado tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo de síntesis 1(k) (75 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,09 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2H), 7,51 (q, J = 8,7 Hz, 3H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,86 - 3,72 (m, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 4H), 2,88 (s. a., 2H), 2,44 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,63 (q, J = 11,3 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 551 (M+H).

45

(l) Ejemplo de síntesis: N-(1-(4-Fluorobenzoi)piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 39)

El Compuesto 39 se preparó tal como se ha descrito en el Esquema 1(1).



Compuesto 39: Cy = 4-fluorofenilo
 Compuesto xx: Cy = 3-piridilo
 Compuesto xx: Cy = 4-(trifluorometil)fenilo

Esquema 1(l)

5

Etapa 1

4-(2-(4-Fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (el Compuesto 38) se preparó como un sólido de color blanco apagado tal como se ha descrito en la etapa 3 del Ejemplo de síntesis 1(k) en lo que antecede (1,42 g, 98 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,08 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,05 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 3H), 3,63 (s. a., 2H), 2,92 - 2,84 (m, 4H), 1,80 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H) ppm; EM (ES) 515 (M^+Na).

15

Etapa 2

Una solución de 4-(2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 100 μmol) en HCl 4 N / dioxano (3,0 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción a continuación se concentró, MeOH (5,0 ml) se añadió y los volátiles se evaporaron (2 x). El residuo resultante se disolvió en DMF (2,0 ml) y se añadieron cloruro de 4-fluorobenzoiilo (15 μl , 20 mg, 130 μmol) y trietilamina (0,5 ml, 0,36 g, 3,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml) para dar un sólido de color amarillo que se trituró con etil éter y, a continuación, se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar N-(1-(4-fluorobenzoi)piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 39) (46 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,13 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 7,10 (m, 4H), 4,43 (s, 3H), 4,18 - 4,03 (m, 2H), 3,70 - 3,54 (m, 3H), 3,16 (s. a., 1H), 2,92 (s. a., 2H), 1,87 (s. a., 2H), 1,54 (s. a., 2H) ppm; EM (ES) 515 (M+H).

30

2-(4-Fluorofenil)-N-(1-(nicotinoil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 40) se preparó como un sólido de color amarillo tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(1) en lo que antecede (22 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,15 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 4H), 4,60 - 4,40 (m, 3H), 4,11 (s. a., 1H), 3,69 (s. a., 2H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (s. a., 1H), 3,06 - 2,88 (m, 3H), 2,00 - 1,77 (m, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 2H) ppm; EM (ES) 498 (M+H).

35

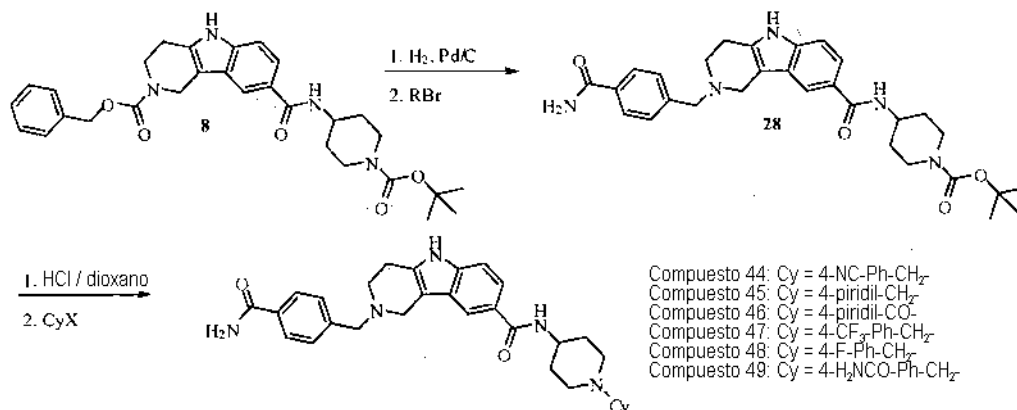
2-(4-Fluorofenil)-N-(1-(4-(trifluorometil)benzoi)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 41) se preparó como un sólido de color amarillo tal como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo de síntesis 1(1) (35 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 11,14 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 4H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,20 - 4,04 (m, 1H), 3,67 (s. a., 2H), 3,52 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,92 (s. a., 2H), 2,00 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,41 (m, 2H) ppm; EM (ES) 565 (M+H).

40

45

(m) Ejemplo de síntesis: 2-(4-Carbamoilbencil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 44)

El Compuesto 44 se preparó tal como se muestra en el Esquema 1(m).



Esquema 1(m)

5

Etapa 1

10 i) Una solución de 8-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de bencilo (8 en el Esquema 1(m), 1,0 g, 1,9 mmol) y Pd / C (10 % en peso, 0,2 g) en MeOH (20 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El paladio a continuación se retiró por filtración y se lavó con MeOH; y la solución transparente resultante se concentró para dar 4-(2-(3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color blanco apagado (0,745 g, 100 %). EM (ES) 399 (M+H).

15

20 ii) A una solución de 4-(2-(3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,745 g, 1,9 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron 4-bromometilbenzamida (0,44 g, 2,1 mmol) y TEA (1,2 ml, 0,857 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción de color amarillo oscuro resultante se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ durante la noche y, a continuación, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml). El precipitado resultante se recogió y se secó a vacío durante la noche para proporcionar 4-(2-(4-carbamoylbencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (28 en el Esquema 1(m)) como un sólido de color blanco (0,75 g, 75 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,80 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 6H), 1,80 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm; EM (ES) 532 (M+H).

25

Etapa 2

30 i) Una solución de 4-(2-(4-carbamoylbencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (28, 745 mg, 1,4 mmol) en HCl 4 N / dioxano (20,0 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción a continuación se concentró para dar un sólido de color castaño que se trituró con etil éter para dar 2-(4-carbamoylbencil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida como un sólido de color blanco apagado (700 mg, 99 %); EM (ES) 432 (M+H).

35

40 ii) A una solución de 2-(4-carbamoylbencil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (75 mg, 0,15 mmol) en DMF (1,0 ml), se añadieron α-bromo-p-tolunitrilo (32 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (75 μl, 54 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml) para dar un sólido de color blanco que se recogió y se trituró con etil éter para dar 2-(4-carbamoylbencil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 44) (55 mg, 68 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,01 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s. a., 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (s. a., 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 10,2, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (s. a., 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,88 (m, 6H), 2,05 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,58 (q, J = 10,5 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 547 (M+H).

45

2-(4-Carbamoilbencil)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 45) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 2.ii del Ejemplo de síntesis 1(m) en lo que antecede (54 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,01 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (s. a., 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (s. a., 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 5,8

Hz, 3H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 6H), 2,05 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,51 (q, J = 11,8 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 523 (M+H).

5 2-(4-Carbamoilbencil)-N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 46) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 2.ii del Ejemplo de síntesis 1(m) en lo que antecede (31 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,03 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (s. a., 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (s. a., 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,32 (s. a., 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,45 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,17 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,84 (s. a., 4H), 1,92 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,50 (q, J = 12,8 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 537 (M+H).

15 2-(4-Carbamoilbencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 47) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 2.ii del Ejemplo de síntesis 1(m) en lo que antecede (66 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,01 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s. a., 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (s. a., 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,88 - 2,74 (m, 6H), 2,05 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,58 (q, J = 10,7 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 590 (M+H).

20 2-(4-Carbamoilbencil)-N-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 48) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 2.ii del Ejemplo de síntesis 1(m) en lo que antecede (60 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,01 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (s. a., 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,88 - 2,74 (m, 6H), 2,00 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,56 (qd, J = 11,8, 2,5 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 539 (M+H).

25 2-(4-carbamoilbencil)-N-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida (el Compuesto 49) se preparó tal como se ha descrito en la etapa 2.ii del Ejemplo de síntesis 1(m) en lo que antecede (80 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 11,01 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,86 - 7,80 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 6H), 2,02 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,57 (q, J = 10,64 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 565 (M+H).

(n). Aumento en la actividad de AMPK

35 Los Compuestos 1 - 54 se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para activar AMPK usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE₅₀ para la activación de AMPK para los compuestos 1 - 54 se presentan en la Tabla 2 en lo sucesivo, en la que "A" es menor que 0,5 μM; "B" es 0,5 - 1 μM; "C" es 1 - 5 μM; y "D" es 5 - 10 μM; "E" es 10 - 50 μM; y "F" es > 100 μM:

Tabla 2	
n.º de comp.	CE ₅₀ de AMPK
4	C
5	C
7	D
8	D
9	A
10	B
11	A
12	A
13	A
15	A
16	A
17	B
18	C
19	F
20	C
21	B
22	B
23	C

Tabla 2	
n.º de comp.	CE ₅₀ de AMPK
24	C
25	E
26	E
27	C
28	C
29	C
30	C
31	C
32	C
33	C
24	C
35	E
36	F
37	D
39	E
40	F
41	E
44	E
45	F
46	F
47	E
48	F
49	F
50	A
51	B
52	C
53	E
54	A

Ejemplo 2

(a) Ejemplo de síntesis: 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)benzamida (el compuesto 55).

5

Etapa 1

A una mezcla agitada de ácido 4-formilbenzoico (1 g, 6,66 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se añadió trietilamina (1,4 ml, 7,99 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,53 g, 7,99 mmol), y 1-bencil-piperidin-4-ilamina (1,26 ml, 6,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se trituró con metanol. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron bajo presión reducida para dar N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-formil-benzamida como un sólido de color blanco (1,7 g, 80 %). RMN de ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 3,78 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,45 - 1,80 (m, 4H); CL-EM (m / z): 324 (MH⁺).

10

15

Etapa 2

N-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-formilbenzamida (100 mg, 0,31 mmol) y 1-bencilpiperazina (54 µl, 0,31 mmol) se mezclaron en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se trataron con triacetoxiborohidruro de sodio (86 mg, 0,403 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N, y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El producto final se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % / CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (104 mg, 70 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,89 (d, 2H), δ 7,46 - 7,62 (m, 5H), δ 7,31 - 7,44 (m, 5H), δ 7,28 (d, 2H), δ 4,25 (s, 2H), δ 4,22 (s, 4H), δ 3,98 (m, 2H), δ 3,44 (m, 8H), δ 2,88 (m, 2H), δ 2,56 (m, 2H), δ 2,45 (m, 2H), δ 2,20 (m, 2H); CL-EM (m / z): 484 (MH⁺).

20

25

(b) Datos de RMN de ¹H y espectrales de masa.

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los que se describen en el Ejemplo de síntesis 2(a) y en el Esquema 2.

- 5 Compuesto 56: N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-ciclohexilmetil)piperazin-1-il)metil)benzamida. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,68 (d, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 7H), 6,05 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,77 - 2,05 (m, 12H), 1,23 (m, 7H), 0,91 (m, 4H); CL-EM (m / z): 490 (MH⁺).
- 10 Compuesto 57: N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzamida. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,26 - 7,46 (m, 5H), 6,62 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,50 (m, 6H), 3,0 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,21 (m, 2H); CL-EM (m / z): 538 (MH⁺).
- 15 Compuesto 58: N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzamida. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,42 - 7,66 (m, 7H), 7,16 (d, 1H), 6,61 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 2,70 (m, 6H), 2,20 (m, 2H); CL-EM (m / z): 470 (MH⁺).
- 20 Compuesto 59: 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-(piridin-4-il)metil)piperidin-4-il)benzamida. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,48 (d, 2H), δ 8,16 (d, 1H), δ 7,75 (d, 2H), δ 7,28 (m, 9H), δ 3,75 (m, 1H), δ 3,47 (s, 2H), δ 3,43 (s, 2H), δ 3,31 (s, 2H), δ 2,78 (m, 2H), δ 2,48 (s, 8H), δ 2,05 (m, 2H), δ 1,75 (m, 2H), δ 1,61 (m, 2H); CL-EM (m / z): 484 (MH⁺).
- 25 Compuesto 60: 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-(piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)benzamida. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,43 (m, 3H), δ 8,14 (d, 2H), δ 7,73 (d, 2H), 8,766 (d, 2H), δ 7,31 (m, 7H), δ 3,74 (m, 1H), δ 3,47 (s, 2H), δ 3,43 (s, 2H), δ 3,31 (s, 2H), δ 2,81 (m, 2H), δ 2,48 (s, 8H), δ 2,11 (m, 2H), δ 1,65 (m, 2H), δ 1,55 (m, 2H); CL-EM (m / z): 484 (MH⁺).
- 30 Compuesto 61: 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)benzamida. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,25 (d, 2H), δ 7,76 (m, 4H), δ 7,48 (d, 2H), δ 7,28 (m, 5H), δ 3,74 (m, 1H), δ 3,55 (s, 2H), δ 3,48 (d, 2H), δ 3,31 (s, 2H), δ 2,78 (m, 2H), δ 2,48 (s, 8H), δ 2,08 (m, 2H), δ 1,75 (m, 2H), δ 1,58 (m, 2H); CL-EM (m / z): 508 (MH⁺).
- 35 Compuesto 62: 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)benzamida. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,18 (d, 1H), δ 7,73 (d, 2H), δ 7,67 (d, 2H), δ 7,51 (d, 2H), δ 7,32 (d, 2H), δ 7,26 (m, 5H), δ 3,74 (m, 1H), δ 3,55 (s, 2H), δ 3,45 (d, 2H), δ 3,31 (s, 2H), δ 2,68 (m, 2H), δ 2,48 (s, 8H), δ 2,05 (m, 2H), δ 1,75 (m, 2H), δ 1,58 (m, 2H); CL-EM (m / z): 551 (MH⁺).

(c) Aumento en la actividad de AMPK

- 40 Los Compuestos 55 - 62 de la Tabla 1 se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para activar AMPK usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE₅₀ para la activación de AMPK para los compuestos 55 - 62 se presentan en la Tabla 3 en lo sucesivo, en la que "A" es menor que 0,1 μM; "B" es 0,1 - 0,5 μM; "C" es 0,5 - 1 μM; y "D" es 1 - 10 μM; "E" es 10 - 100 μM; y "F" es > 100 μM:

n.º de comp.	CE ₅₀ de AMPK
55	A
56	D
57	A
58	D
59	B
60	B
61	A
62	A

45

Ejemplo 3

(a) Ejemplo de síntesis: N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2-naftamida (el Compuesto 65)

50

Etapa 1

5 A una mezcla agitada de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (100 mg, 0,531 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se añadió trietilamina (163 μ l, 1,168 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (112 mg, 0,584 mmol), y 1-bencilpiperidin-4-amina (100 μ l, 0,531 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se vertió en agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-hidroxi-2-naftamida como un sólido de color marrón claro (0,191 g, 80 %).

10 Etapa 2

15 A una suspensión agitada de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-hidroxi-2-naftamida (0,1 g, 0,277 mmol) en tolueno (5 ml) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (82 μ l, 0,416 mmol), 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol (0,068 g, 0,277 mmol), y trifenil fosfina (0,109 g, 0,416 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche, a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, Metanol al 3 % en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,093 g, 57 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,738 (s, 1H), 8,242 (s, 1H), 8,093 (s, 1H), 7,837 - 7,250 (m, 11H), 7,167 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,162 (s, 2H), 3,647 (m, 2H), 3,557 (m, 2H), 3,519 (m, 2H), 2,814 (m, 2H), 2,584 (m, 2H), 2,222 - 2,083 (m, 6H); CL-EM: > 98 %; EM: 588,28 (M^+1).

(b) Aumento en la actividad de AMPK.

25 Los Compuestos 63 - 66 de la Tabla 1 se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para activar AMPK usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE_{50} para la activación de AMPK para los compuestos 63 - 66 se presentan en la Tabla 4 en lo sucesivo, en la que "A" es menor que 0,5 μM ; "B" es 0,5 - 1 μM ; "C" es 1 - 5 μM ; y "D" es 5 - 50 μM :

n.º de comp.	CE_{50} de AMPK
63	A
64	A
65	C

30 Ejemplo 4

(a) Ejemplo de síntesis: N-1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)quinolin-3-carboxamida (el Compuesto 69)

35 Etapa 1

40 Ácido 6-metoxiquinolin-3-carboxílico (2,5 g, 12,3 mmol) se suspendió en diclorometano anhidro (20 ml) bajo nitrógeno; la suspensión se enfrió hasta -78 °C. Una solución de BBr_3 en diclorometano (100 ml de solución 1 M, 100 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C, se calentó lentamente hasta T. A., y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua helada. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, y se lavaron con agua para proporcionar 3,2 g (97 %) de ácido 6-hidroxiquinolin-3-carboxílico como una sal de HBr. CL-EM: > 98 %; EM: 190,27 (M^+1 , base libre).

45 Etapa 2

50 A una mezcla agitada del producto de la etapa a (500 mg, 2,63 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se añadió trietilamina (733 μ l, 5,62 mmol), HATU (1,1 g, 2,89 mmol), y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (526 mg, 2,63 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se vertió en agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(6-hidroxiquinolin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color marrón claro (0,7 g, 71 %). CL-EM (m / z): 372 (MH^+).

Etapa 3

55 A una suspensión agitada del producto de la etapa 2 en lo que antecede (0,7 g, 1,88 mmol) en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (557 μ l, 2,83 mmol), 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol (0,693 g, 2,83 mmol), y trifenil fosfina (0,742 g, 2,83 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 3 % metanol en cloruro de metileno) para dar 4-(6-(1-(4-

(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)quinolin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color blanco (0,306 g, 27 %). CL-EM (*m/z*): 599 (MH^+).

Etapa 4

5 El producto de la etapa 3 en lo que antecede 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, 0,31 mmol) y 4-cianobenzaldehído (33 mg, 0,247 mmol) se mezclaron en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se trataron con triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg, 0,328 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche, a continuación se inactivó con NaOH 1 N, y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El producto final se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % / DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (87 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,1 (s, 1H), 8,468 (s, 1H), 8,015 (d, 2H), 7,689 (m, 4H), 7,467 (m, 4H), 7,178 (s, 1H), 6,965 (d, 2H), 4,691 (s, 2H), 4,295 (m, 1H), 3,910 (m, 1H), 3,628 (m, 2H), 3,336 (m, 4H), 2,592 (m, 2H), 2,174 - 2,053 (m, 8H); CL-EM (*m/z*): 614 (MH^+).

(b) Aumento en la actividad de AMPK

20 Los Compuestos 67 - 71 de la Tabla 1 se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para activar AMPK usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE₅₀ para la activación de AMPK para los compuestos 67 - 71 se presentan en la Tabla 5 en lo sucesivo, en la que "A" es menor que 0,1 μM; "B" es 0,1 - 0,5 μM; "C" es 0,5 - 5 μM; y "D" es > 5 μM:

n.º de comp.	CE ₅₀ de AMPK
69	A
70	A
71	A

Ejemplo 5

25 (a) Ejemplo de síntesis: N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxamida (el Compuesto 72).

Etapa 1

30 A una mezcla agitada de ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (1,85 g, 10,43 mmol) en dimetilformamida anhidra (15 ml) se añadió trietilamina (1,73 ml), 1-hidroxibenzotriazol (1,64 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,39 g) y 1-bencilpiperidin-4-ilamina (2,39 g, 12,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, los disolventes se retiraron bajo presión reducida, se vertieron 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 : Me-OH (93 : 7) para dar 0,87 g (24 %) de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida como un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11,17 (s; 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,729 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,75 (s. a., 1H), 3,46 (s, 2H), 2,81 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,02 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); CL-EM (*m/z*): 350 (MH^+).

Etapa 2

45 A una mezcla agitada de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida (85,5 mg, 0,245 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) a temperatura ambiente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,05 ml, 0,25 mmol), 1-(4-trifluorofenil)piperidin-4-ol (60 mg, 0,245 mmol) y trifenilfosfina (64 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 80 °C bajo una atmósfera de N_2 durante la noche y, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂ : MeOH (97 : 3) y por último mediante HPLC para dar N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxamida (10 mg) como un sólido de color blanco. CL-EM (*m/z*): 577 (MH^+).

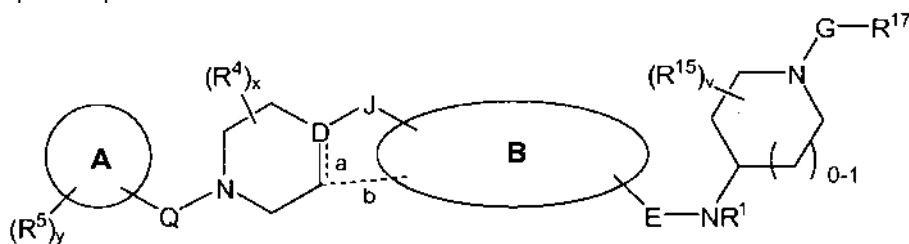
(b) Aumento en la actividad de AMPK

55 El Compuesto 72 de la Tabla 1 se sometió a ensayo para su capacidad para activar AMPK usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los valores de CE₅₀ para la activación de AMPK para el compuesto 72 se presentan en la Tabla 6 en lo sucesivo, en la que "A" es menor que 0,1 μM; "B" es 0,1 - 0,5 μM; "C" es 0,5 - 1 μM; y "D" es 1 - 50 μM:

Tabla 6	
n.º de comp.	CE ₅₀ de AMPK
72	A

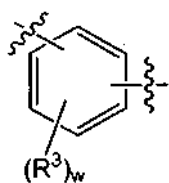
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural

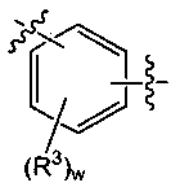


5 o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en la que

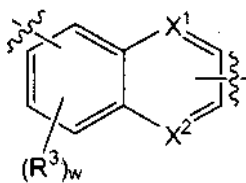
a) "B" representa



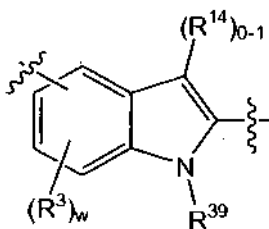
10 la línea de puntos que se denota mediante "b" es un enlace simple, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace, J es -N(R³⁸)- y D es un carbono;
b) "B" representa



15 la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, J es -N(R³⁸)- y D es un carbono;
c) "B" representa



20 en la que X¹ y X² son, de forma independiente, un carbono o N, J es -O-, -N(R³⁸)-, -CH₂-, -CH(R²⁶)- o -C(R²⁶)₂-, la línea de puntos que se denota mediante "b" está ausente, es un enlace simple o un doble enlace, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace o está ausente, con la condición de que si la línea de puntos que se denota mediante "b" es un doble enlace, entonces la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y D es un carbono o N cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y un carbono cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace; o
d) "B" representa



30 en la que R¹⁴ es -(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 R³⁹ es H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄), J es -O-, -N(R³⁸)-, -CH₂-, -CH(R²⁶)- o -C(R²⁶)₂-, la línea

de puntos que se denota mediante "b" está ausente, es un enlace simple o un doble enlace, la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace o está ausente, con la condición de que si la línea de puntos que se denota mediante "b" es un doble enlace, entonces la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y D es un carbono o N cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" está ausente, y un carbono cuando la línea de puntos que se denota mediante "a" es un enlace;

y en el que

E es -C(O)-, -S(O)₂- o un enlace simple;

R¹ es H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄) o -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄);

Q y G son cada uno, de forma independiente, un enlace, -CH₂-, -C(H)(R¹⁶)-, -C(R¹⁶)₂-, L o -S(O)₂;

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

cada R¹⁵ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R¹⁵ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;

cada R³ está sustituido en un carbono de benzo, de pirido o de pirazino del sistema de anillo que se denota mediante "B" y se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN;

w es 0, 1, 2 o 3;

cada R⁴ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y dos R⁴ en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

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

el sistema de anillo que se denota mediante "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;

cada R⁵ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, e

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

o y es 1 y R⁵ es -C(O)-Hca;

en los que

cada L se selecciona, de forma independiente, de entre -NR⁹C(O)O-, -OC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(O)S-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)-, -C(O)-NR⁹-, -NR⁹C(S)O-, -OC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-NR⁹-, -NR⁹C(S)S-, -SC(S)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -C(S)NR⁹-, -SC(O)NR⁹-, -NR⁹C(S)-, -S(O)_{0.2}-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(O)S-, -SC(O)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -OC(O)O-, -SC(O)O-, -OC(O)S-, -SC(S)O-, -OC(S)S-, -NR⁹C(NR⁹)NR⁹-, -NR⁹SO₂-, -SO₂NR⁹- y -NR⁹SO₂NR⁹-;

cada R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁹(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-O-(alquilo C₀ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)-(alquilo C₀ - C₆), y -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}-(alquilo C₀ - C₆);

cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, de entre -H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄);

cada R¹⁶ se selecciona, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₆), -(haloalquilo C₁ - C₆), -(alquilo C₀ - C₆)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₆)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₆)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₆)-S(O)_{0.2}R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, y opcionalmente dos de R¹⁶ en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,

cada R²⁶ se selecciona, de forma independiente, 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, y opcionalmente dos de R²⁶ en el mismo carbono se combinan para formar un oxo,

cada R³⁸ se selecciona, de forma independiente, de entre -H, -(alquilo C₁ - C₄), -C(O)-(alquilo C₁ - C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄);

cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y

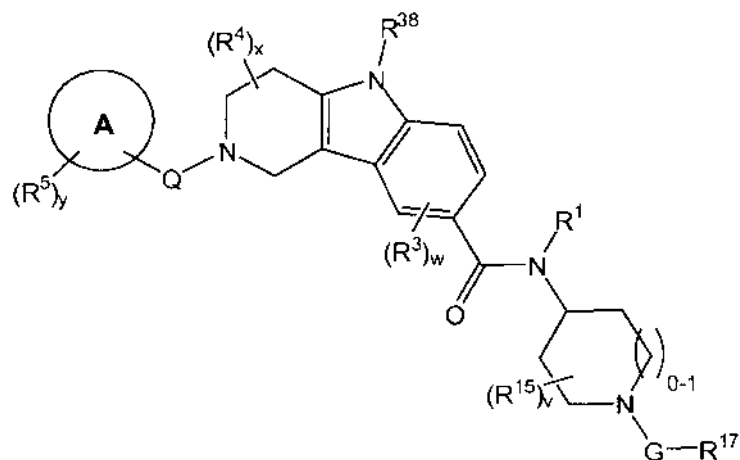
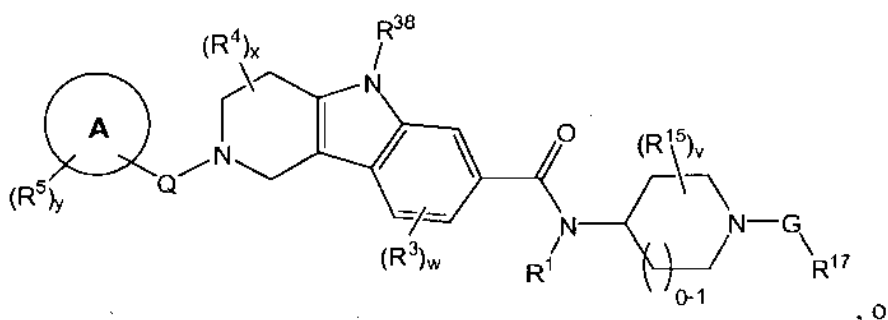
cada alquilo está opcionalmente sustituido,

en los que sustituyentes opcionales en átomos de carbono saturados se seleccionan de entre -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂PR⁷⁰, -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)R⁷¹⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N R⁸⁰R⁸⁰;

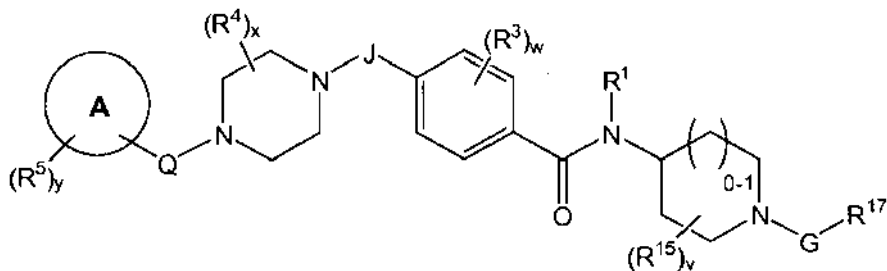
sustituyentes opcionales en átomos de carbono insaturados se seleccionan de entre -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰,

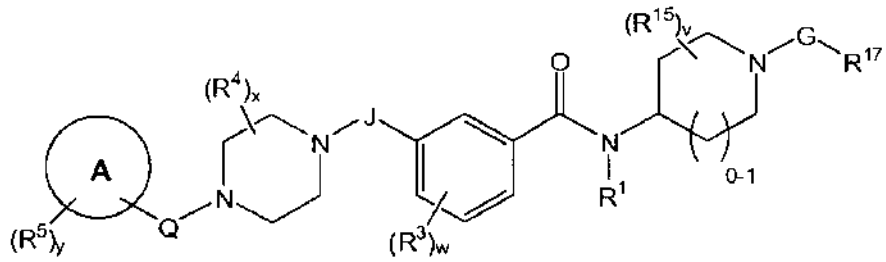
$-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3\text{M}^+$, $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{-2}(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$,
 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$,
 $-\text{OCO}_2\text{M}^+$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$,
 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, y
 5 sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno se seleccionan de entre $-\text{R}^{60}$, $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^-\text{M}^+$,
 $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, 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
 10 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, en el que
 cada R^{60} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada R^{70} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada R^{80} es H, alquilo o heteroalquilo
 cada M^+ es un contraión con una carga positiva individual neta.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural



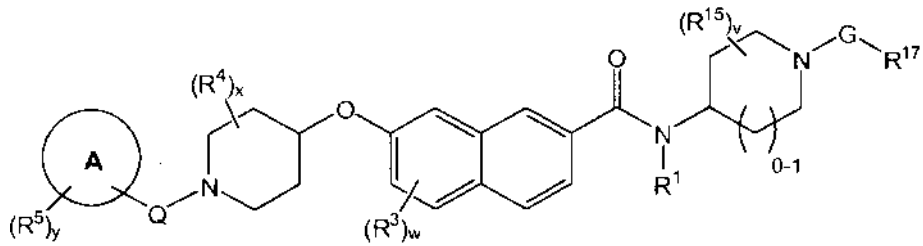
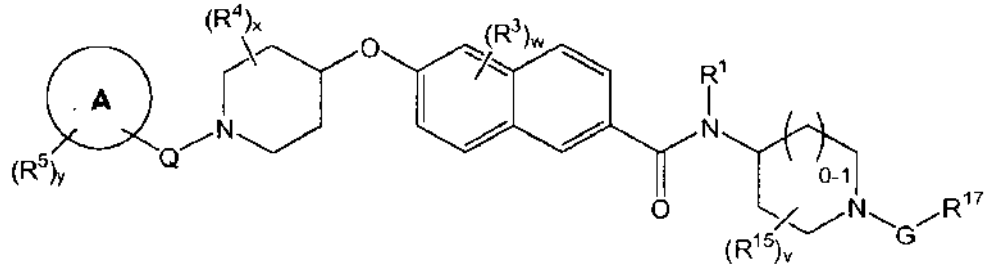
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural



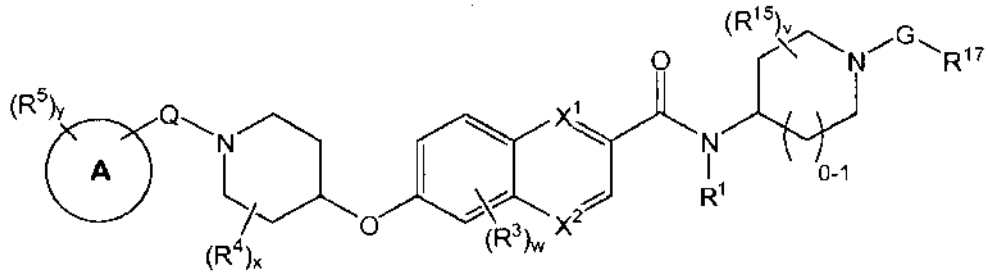


4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que J es $-CH_2-$.

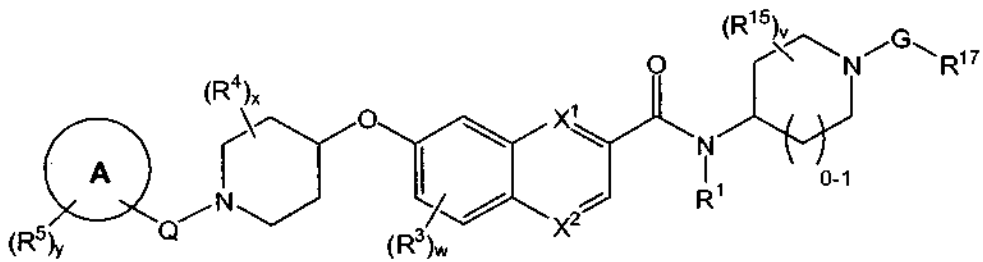
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural

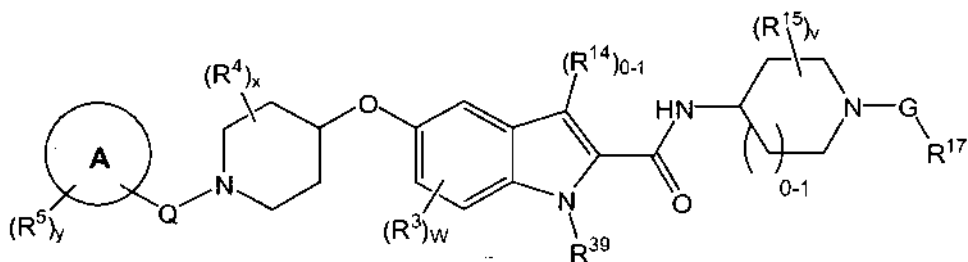


10 o

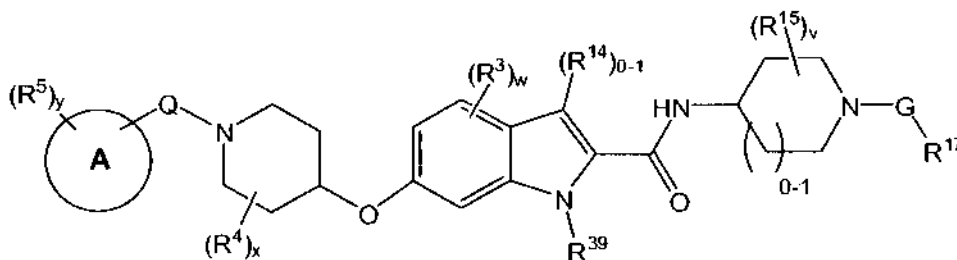


en el que uno de X^1 y X^2 es un carbono y el otro es N.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural



o



5

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 7, en el que no se encuentra presente R^{14} alguno.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que Q es $-CH_2-$, un enlace simple, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-CH(CH_3)-$.

10

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en el que el sistema de anillo que se denota mediante "A" es fenilo.

15

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en el que y no es cero y por lo menos 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 este está enlazado al $-C(O)-$.

20

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en el que w es 0.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en el que x es 0.

25

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en el que R^1 es H.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8 - 14, en el que E es $-C(O)-$.

30

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que

w es 0, 1 o 2;

cada R^3 se selecciona, de forma independiente, 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 $-CN$;

R^{14} es halo, ciano, $-(alquilo C_1 - C_4)$ no sustituido, o $-(haloalquilo C_1 - C_4)$ no sustituido; y es 0, 1, 2 o 3;

35

cada R^5 se selecciona, de forma independiente, 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 simple, $-CH_2-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

x es 0, 1 o 2;

40

cada R^4 se selecciona, de forma independiente, 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 dos R^{15} en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar un oxo;

v es 0, 1 o 2;

45

cada R^{15} se selecciona, de forma independiente, de entre el grupo que consiste en $-(alquilo C_1 - C_3)$, $-(haloalquilo$

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;

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

- 5 R¹⁷ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan, de forma independiente, de entre -(alquilo C₁ - C₃), -(haloalquilo C₁ - C₃), -(alquilo C₀ - C₃)-L-R⁷, -(alquilo C₀ - C₃)-NR⁸R⁹, -(alquilo C₀ - C₃)-OR¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-C(O)R¹⁰, -(alquilo C₀ - C₃)-S(O)₀₋₂R¹⁰, -halógeno, -NO₂ y -CN, en el que
- 10 cada R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, de entre H, -(alquilo C₁ - C₂), -(haloalquilo C₁ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-L-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-NR⁹(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-O-(alquilo C₀ - C₂), -(alquilo C₀ - C₂)-C(O)-(alquilo C₀ - C₂) y -(alquilo C₀ - C₂)-S(O)₀₋₂(alquilo C₀ - C₂), y cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, de entre -H, -(alquilo C₁ - C₄) y -C(O)O-(alquilo C₁ - C₄).

- 15 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que w es 0 y no se encuentra presente R¹⁴ alguno.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en el que x es 0 y v es 0.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es

- 20 2-bencil-N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
2-bencil-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
2-(4-fluorobencil)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 25 N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorobencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 30 N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 35 N-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)-5-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
5-metil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 40 5-acetil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-cianofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 45 2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-cianofenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 50 N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(piridin-3-ilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-cianofenilcarbamoil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 55 N-(1-(3-cianofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 60 N-(1-(3-fluorofenilcarbamoil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-clorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
2-(4-(trifluorometil)bencil)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
- 65 N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;
2-(4-fluorofenil)-N-(1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida;

- 2-(4-fluorofenil)-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 2-(4-fluorofenil)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*] indol-8-carboxamida;
 2-(4-fluorofenil)-*N*-(1-nicotinoilpiperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 5 2-(4-fluorofenil)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
N-(1-nicotinoilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 2-(4-carbamoilbencil)-*N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 2-(4-carbamoilbencil)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 10 2-(4-carbamoilbencil)-*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 2-(4-carbamoilbencil)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 2-(4-carbamoilbencil)-*N*-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 2-(4-carbamoilbencil)-*N*-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida
 15 *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
N-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
N-(1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 20 *N*-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
N-(1-(oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-carboxamida;
 25 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(1-bencilpiperidin-4-il)benzamida
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il)metil)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzamida
 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida;
 30 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida;
 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)benzamida
 4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-il)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)-2-naftamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-2-naftamida
 35 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-2-naftamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)quinolin-3-carboxamida;
N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)quinolin-3-carboxamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-6-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)quinolin-3-carboxamida; o
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida.

20. Una composición farmacéutica que comprende:
 por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 o una sal farmacéuticamente aceptable o
 45 N-óxido del mismo.
21. Un producto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, o una sal farmacéuticamente aceptable 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 activar la ruta de AMPK en una célula, comprendiendo el método
 50 poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del producto.
22. Un producto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, o una sal farmacéuticamente aceptable 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 reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto, comprendiendo el
 55 método administrar al sujeto una cantidad efectiva del producto.
23. Un producto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, o una sal farmacéuticamente aceptable 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 la diabetes de tipo II en un sujeto, comprendiendo el método
 60 administrar al sujeto una cantidad efectiva del producto.
24. Un producto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, o una sal farmacéuticamente aceptable 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
 65 en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad efectiva del producto.