(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 823 350**

(51) Int. CI.:

C07D 213/82	(2006.01)	***A61K 31/5377***	(2006.01)
C07D 295/04	(2006.01)	***A61P 3/10***	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	***A61P 9/10***	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 471/10	(2006.01)		
A61K 31/4427	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2011 PCT/US2011/046019**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12016217**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11746709 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 2598483**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos que activan AMPK y métodos de uso de los mismos**

(30) Prioridad:

29.07.2010 US 368928 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2021

(73) Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

GOFF, DANE;
PAYAN, DONALD;
SINGH, RAJINDER;
SHAW, SIMON;
CARROLL, DAVID y
HITOSHI, YASUMICHI

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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 heterocíclicos que activan AMPK y métodos de uso de los mismos

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación anterior de la solicitud de patente provisional de EE. UU. Nº de serie 61/368.928, presentada el 29 de julio de 2010.

ANTECEDENTES

Campo

La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos, composiciones farmacéuticas y usos de los compuestos y composiciones que los contienen. La presente divulgación se refiere más particularmente a ciertos compuestos de piridina sustituida y composiciones farmacéuticas de los mismos, y a dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento y prevención de trastornos metabólicos tales como diabetes de tipo II, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

Antecedentes técnicos

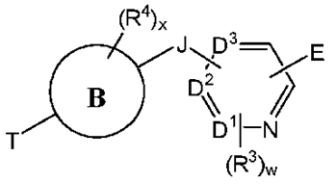
La cinasa proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK) está bien establecida como sensor y regulador importante de la homeostasis de la energía celular. Siendo una enzima multisustrato, la AMPK regula una variedad de procesos metabólicos, tales como el transporte de glucosa, la glucólisis y el metabolismo de los lípidos. Actúa de sensor de la homeostasis de la energía celular y se activa en respuesta a ciertas hormonas y contracción muscular, así como a señales de estrés metabólico intracelular tales como ejercicio, isquemia, hipoxia y privación de nutrientes. Una vez activada, la AMPK enciende vías catabólicas (tales como la oxidación y la glucólisis de ácidos grasos) y apaga vías que consumen ATP (tales como la lipogénesis). La activación de la vía de AMPK mejora la sensibilidad a la insulina estimulando directamente la captación de glucosa en adipocitos y músculo y aumentando la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo, dando como resultado los reducidos niveles de ácidos grasos circulantes y los reducidos contenidos de triglicéridos intracelulares. Además, la activación de la vía de AMPK disminuye la concentración de glucógeno, reduciendo la actividad de la glucógeno sintasa. La activación de la vía de AMPK también desempeña una función protectora contra la inflamación y la aterosclerosis. Suprime la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales vasculares y la producción de citocinas de macrófagos, inhibiendo así los procesos inflamatorios que ocurren durante las fases tempranas de la aterosclerosis.

Lo que se necesita es compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de su uso para tratar estados de enfermedad en donde la activación de AMPK es beneficiosa, tal como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular.

El documento de patente WO 2009/132136 describe ciertos compuestos de carboxamida que se dice que activan la vía de AMPK y que son útiles para tratar trastornos y afecciones relacionados con el metabolismo.

SUMARIO

En el presente documento se desvelan compuestos que tienen la fórmula estructural (I)



(I)

y sales, profármacos y *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos (y solvatos e hidratos de los mismos), en los que

0 o 1 de D^1, D^2 y D^3 es N, siendo los otros independientemente CH o C sustituido con uno de los w R^3;

E es $-R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$ o $-NR^1C(O)R^2$, en las que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que se unen forman Hca, o R^1 es H, -(alquilo C_1-C_4), -C(O)-(alquilo C_1-C_4) o -C(O)O-(alquilo C_1-C_4), y R^2 es -C(O)Hca, -(alquilo C_0-C_3)-Ar, -(alquilo C_0-C_3)-Het, -(alquilo C_0-C_3)-Cak o -(alquilo C_0-C_3)-Hca;

cada R^3 se selecciona independientemente de -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, -(alquil C_0-C_6)-Hca, -(alquil C_0-C_6)-L-R^7, -(alquil C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquil C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquil C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y -CN;

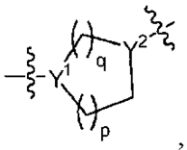
w es 0, 1, 2 o 3;

cada R^4 se selecciona independientemente de -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, -(alquil C_0-C_6)-Hca, -(alquil C_0-C_6)-L-R^7, -(alquil C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquil C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquil C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y -CN, y dos R^4 en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo, y dos R^4 en diferentes carbonos se combinan opcionalmente para formar un puente de -(alquilen C_0-C_4)-;

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

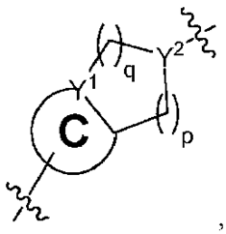
J está ausente, es -C(O)-, $-NR^{13}$-, $-NR^{13}C(O)$- o $-C(O)NR^{13}$-, en las que R^{13} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_4), -C(O)-(alquilo C_1-C_4) y -C(O)O-(alquilo C_1-C_4);

el sistema de anillos indicado por "B" está ausente, es arileno, heteroarileno,



,

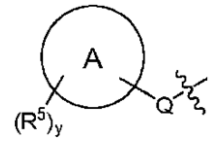
en donde cada uno de Y^1 y Y^2 es N, C o CH, a condición de que al menos uno de Y^1 y Y^2 sea N, p es 0, 1, 2, 3 o 4, q es 1, 2, 3 o 4, y la suma de p y q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o



,

en donde Y^1 es N o C y Y^2 es N, C o CH, a condición de que al menos uno de Y^1 y Y^2 sea N, el sistema de anillos indicado por "C" es un arileno o un heteroarileno, p es 0, 1, 2, 3 o 4, q es 1, 2, 3 o 4, y la suma de p y q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

T es H, -(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-R^{23} en el que R^{23} es Het o Ar y en que uno o más carbonos no adyacentes del alquilo se sustituye opcionalmente por -O- o -S-, -(alquil C_0-C_6)-L-R^7, -(alquil C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquil C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquil C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$ o



en donde

Q es -O-(alquil C_0-C_3)-, $-S(O)_2$-, -L- o (alquil C_0-C_3)-, en los que cada carbono del -(alquilo C_0-C_3)- está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o dos R^{16};

el sistema de anillos indicado por "A" es heteroarilo, arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

cada R^5 se selecciona independientemente de -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, -(alquil C_0-C_6)-Hca, -(alquil C_0-C_6)-L-R^7, -(alquil C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquil C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquil C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ y -CN; y

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

en el que

cada L se selecciona independientemente de $-NR^9C(O)O$-, $-OC(O)NR^9$-, $-NR^9C(O)-NR^9$-, $-NR^9C(O)S$-, $-SC(O)NR^9$-, $-NR^9C(O)$-, $-C(O)-NR^9$-, $-NR^9C(S)O$-, $-OC(S)NR^9$-, $-NR^9C(S)-NR^9$-, $-NR^9C(S)S$-, $-SC(S)NR^9$-, $-NR^9C(S)$-, $-C(S)NR^9$-, $-SC(O)NR^9$-, $-NR^9C(S)$-, $-S(O)_{0-2}$-, -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-, $-NR^9C(NR^2)NR^9$-, $-NR^9SO_2$-, $-SO_2NR^9$- y $-NR^9SO_2NR^9$-,

cada R^6, R^7, R^8 y R^{10} se selecciona independientemente de H, -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, -(alquil C_0-C_6)-Hca, -(alquil C_0-C_6)-L-(alquilo C_0-C_6), -(alquil C_0-

C_6)-NR^9-(alquilo C_0-C_6), -(alquil C_0-C_6)-O-(alquilo C_0-C_6), -(alquil C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_0-C_6) y -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquilo C_0-C_6),

cada R^9 se selecciona independientemente de -H, -(alquilo C_1-C_4), -C(O)-(alquilo C_1-C_4) y -C(O)O-(alquilo C_1-C_4),

cada Ar es un arilo opcionalmente sustituido,

cada Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido,

cada Cak es un cicloalquilo opcionalmente sustituido,

cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y

cada alquilo está sustituido opcionalmente.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) que es

N-((cis)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida;

N-((3S,4S)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida; o

N-((3R,4R)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo.

También se desvelan en el presente documento composiciones farmacéuticas. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye métodos de modulación del metabolismo en sujetos. Por consiguiente, también se desvelan métodos de tratamiento de trastornos metabólicos usando los compuestos y composiciones farmacéuticas presentemente desvelados.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye métodos de modulación del esfingometabolismo de los lípidos, por ejemplo, modulando la señalización de ceramidas en sujetos. En un aspecto, la modulación del esfingometabolismo de los lípidos incluye modular la actividad de ceramidasa, por ejemplo, regulando por incremento la función de ceramidasa. Por consiguiente, también se desvelan métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a la ceramida usando los compuestos y las composiciones farmacéuticas presentemente desvelados.

La presente invención proporciona un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en la activación de la vía de AMPK en una célula.

La presente invención también proporciona un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo II en un sujeto.

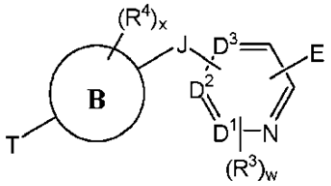
La presente invención también proporciona un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento o la mejora de un trastorno en un sujeto, siendo el trastorno seleccionado del grupo que consiste en intolerancia al ejercicio, síndrome de fatiga crónica, debilidad muscular, mioclono, epilepsia mioclónica, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Leigh, síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS), episodios de tipo accidente cerebrovascular, estados hipóxicos, estados de distrofia muscular, angina de pecho, isquemia coronaria y daño orgánico secundario a oclusión coronaria, claudicación intermitente, demencia multi-infarto, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mal de las alturas, insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos neurológicos, condiciones hipóxicas, isquemia, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia miocárdica o infarto, accidentes cerebrovasculares, isquemia operatoria, hemorragia traumática, lesión por reanimación, traumatismo de la médula espinal, enfermedades inflamatorias, trastornos autoinmunitarios, síndrome de Down, enfermedad de Hallervorden-Spatz, corea de Huntington, enfermedad de Wilson, angiopatía diabética, uveítis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, neoplasia, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, pancreatitis y trastornos relacionados con la edad.

La presente invención también proporciona un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en aumentar la eficiencia metabólica, capacidad oxidativa de la fibra, resistencia, carga aerobia, o cualquier combinación de los mismos en un sujeto en necesidad del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en reducir el estrés oxidativo o el daño por radicales libres en un sujeto en necesidad del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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



(I)

y sales, profármacos y *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos (y solvatos e hidratos de los mismos), en los que

0 o 1 de D^1, D^2 y D^3 es N, siendo los otros independientemente CH o C sustituido con uno de los w R^3;

E es $-R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NR^1R^2$ o $-NR^1C(O)R^2$, en los que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que se unen forman Hca, o R^1 es H, -(alquilo C_1-C_4), $-C(O)$-(alquilo C_1-C_4) o $-C(O)O$-(alquilo C_1-C_4), y R^2 es $-C(O)$Hca, -(alquilo C_0-C_3)-Ar, -(C_1-C_3 alquil)-O-Ar, -(C_1-C_3 alquil)-O-Het, -(alquilo C_0-C_3)-Het, -(alquilo C_0-C_3)-Cak o -(alquilo C_0-C_3)-Hca;

cada R^3 se selecciona independientemente de -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, -(alquil C_0-C_6)-Hca, -(alquil C_0-C_6)-L-R^7, -(alquil C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquil C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquil C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0\text{-}2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y -CN;

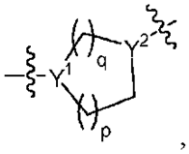
w es 0, 1, 2 o 3;

cada R^4 se selecciona independientemente de -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, -(alquil C_0-C_6)-Hca, -(alquil C_0-C_6)-L-R^7, -(alquil C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquil C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquil C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0\text{-}2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y -CN, y dos R^4 en el mismo carbono se combinan opcionalmente para formar oxo, y dos R^4 en diferentes carbonos se combinan opcionalmente para formar un puente de -(alquilen C_0-C_4)-;

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

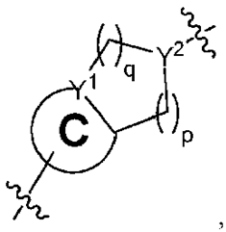
J está ausente, es $-C(O)$-, $-NR^{13}$-, $-NR^{13}C(O)$- o $-C(O)NR^{13}$-, en los que R^{13} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_4), $-C(O)$-(alquilo C_1-C_4) y $-C(O)O$-(alquilo C_1-C_4);

el sistema de anillos indicado por "B" está ausente, es arileno, heteroarileno,



,

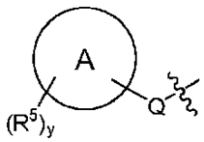
en donde cada de Y^1 y Y^2 es N, C o CH, a condición de que al menos uno de Y^1 y Y^2 sea N; p es 0, 1, 2, 3 o 4, q es 1, 2, 3 o 4, y la suma de p y q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o



,

en donde Y^1 es N o C y Y^2 es N, C o CH, a condición de que al menos uno de Y^1 y Y^2 sea N, el sistema de anillos indicado por "C" es un arileno o un heteroarileno, p es 0, 1, 2, 3 o 4, q es 1, 2, 3 o 4, y la suma de p y q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

T es H, -(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)-R^{23} en el que R^{23} es Het o Ar y en el que uno o más carbonos no adyacentes del alquilo se sustituyen opcionalmente por -O- o -S-, -(alquil C_0-C_6)-L-R^7, -(alquil C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquil C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquil C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0\text{-}2}R^{10}$ o



en donde

Q es -O-(alquil C_0-C_3)-, -$S(O)_2$-, -L- o (alquil C_0-C_3)-, en el que cada carbono del -(alquilo C_0-C_3)- se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o dos R^{16};

el sistema de anillos indicado por "A" es heteroarilo, arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

cada R^5 se selecciona independientemente de -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, -(alquil C_0-C_6)-Hca, -(alquil C_0-C_6)-L-R^7, -(alquil C_0-C_6)-NR^8R^9, -(alquil C_0-C_6)-OR^{10}, -(alquil C_0-C_6)-$C(O)R^{10}$, -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, -N_3, -SF_5, -NO_2 y -CN; y

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

en el que

cada L se selecciona independientemente de -$NR^9C(O)O$-, -$OC(O)NR^9$-, -$NR^9C(O)$-NR^9-, -$NR^9C(O)S$-, -$SC(O)NR^9$-, -$NR^9C(O)$-, -$C(O)$-NR^9-, -$NR^9C(S)O$-, -$OC(S)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-NR^9-, -$NR^9C(S)S$-, -$SC(S)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-, -$C(S)NR^9$-, -$SC(O)NR^9$-, -$NR^9C(S)$-, -$S(O)_{0-2}$-, -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-, -$NR^9C(NR^2)NR^9$-, -NR^9SO_2-, -SO_2NR^9- y -$NR^9SO_2NR^9$-,

cada R^6, R^7, R^8 y R^{10} se selecciona independientemente de H, -(alquilo C_1-C_6), -(haloalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, -(alquil C_0-C_6)-Hca, -(alquil C_0-C_6)-L-(alquilo C_0-C_6), -(alquil C_0-C_6)-NR^9-(alquilo C_0-C_6), -(alquil C_0-C_6)-O-(alquilo C_0-C_6), -(alquil C_0-C_6)-C(O)-(alquilo C_0-C_6) y -(alquil C_0-C_6)-$S(O)_{0-2}$-(alquilo C_0-C_6),

cada R^9 se selecciona independientemente de -H, -(alquilo C_1-C_4), -C(O)-(alquilo C_1-C_4) y -C(O)O-(alquilo C_1-C_4),

cada Ar es un arilo opcionalmente sustituido,

cada Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido,

cada Cak es un cicloalquilo opcionalmente sustituido,

cada Hca es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y

cada alquilo está sustituido opcionalmente.

Ejemplos de compuestos según la fórmula estructural (I) incluyen los listados en la Tabla 1. Estos compuestos se pueden preparar según los esquemas generales descritos más adelante, por ejemplo, usando procedimientos análogos a los descritos más adelante en los ejemplos. Los compuestos 452-454 son compuestos según la invención.

Tabla 1

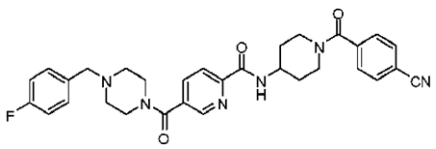
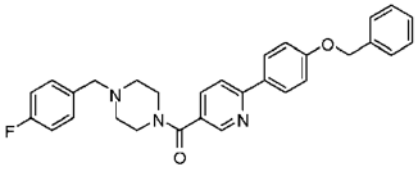
Nº	Nombre	Estructura
4	*N*-(1-(4-cianobenzoil)piperidin-4-il)-5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)picolinamida	
17	(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)(6-(4-(benciloxi)fenil)piridin-3-il)metanona	

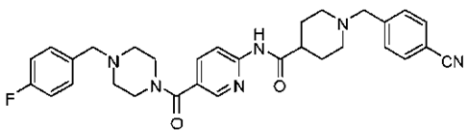
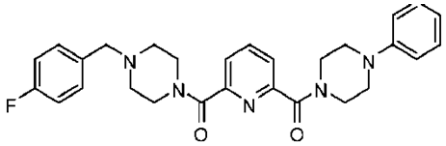
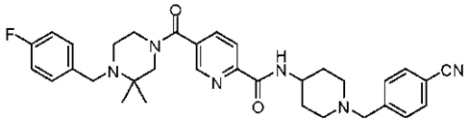
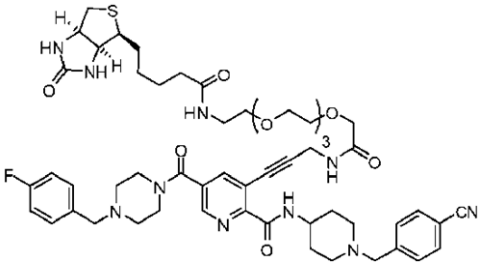
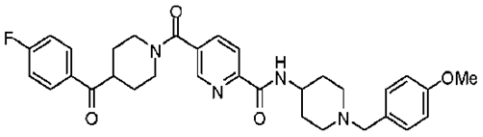
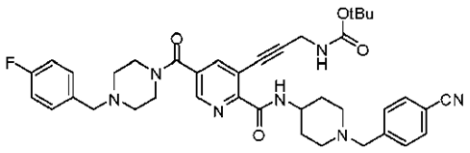
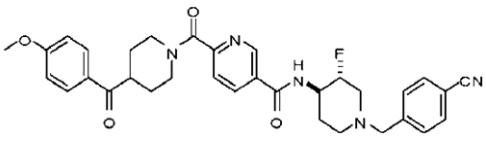
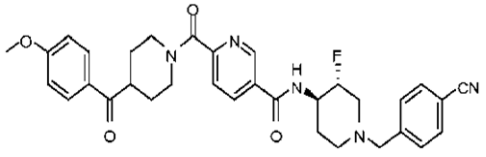
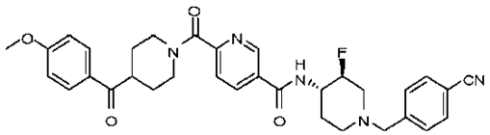
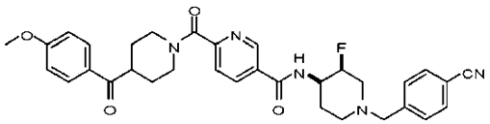
Tabla 1		
Nº	**Nombre**	**Estructura**
46	(6-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-carboxamido)piridin-3-il)(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)metanona	
94	(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)(6-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)metanona	
125	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-5-(4-(4-fluorobencil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)picolinamida	
159	N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-3-(5,20-dioxo-24-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazatetracos-1-inil)-5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)picolinamida	
160	5-(4-(4-fluorobenzoil)piperidin-1-carbonil)-N-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)picolinamida	
164	terc-butil 3-(2-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-ilcarbamoil)-5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato	
349	N-((trans)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida	
452	N-((3R,4R)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida	

Tabla 1		
Nº	**Nombre**	**Estructura**
453	N-((3S,4S)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida	
454	N-((cis)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida	

Por simplicidad, se definen restos químicos y se denominan principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). Sin embargo, dichos términos también se usan para expresar restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, mientras que un resto "alquilo" se puede referir a un radical monovalente (por ejemplo, CH_3-CH_2-), en algunas circunstancias un resto de enlace bivalente puede ser "alquilo," en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, el alquileno C_2 -CH_2-CH_2- se pueden describir como un grupo alquilo C_2), que es equivalente al término "alquileno" (similarmente, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se establece que es "arilo", los expertos en la técnica entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen sus números de valencia normales 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 presentemente desvelados pueden ser hipervalentes, por ejemplo, un N-óxido o sal de amonio tetrasustituido. A veces, un resto se puede definir, por ejemplo, como $(A)_a$-B-, en donde a es 0 o 1. En dichos casos, cuando a es 0 el resto es B- y cuando a es 1 el resto es A-B-.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo de un número de átomos de carbono planeado, deseablemente desde 1 hasta aproximadamente 12 carbonos (es decir, incluidos 1 y 12). El término "alquilo C_m-C_n" significa un grupo alquilo que tiene desde m hasta n átomos de carbono (es decir, incluidos m y n). El término "alquilo C_m-C_n" significa un grupo alquilo que tiene desde m hasta n átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_6" es un grupo alquilo que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono. El alquilo y los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y, dependiendo del contexto, pueden ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquileno). 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 es un radical divalente o es un átomo de hidrógeno si es un radical monovalente. Por ejemplo, el resto "-(alquil C_0-C_6)-Ar" significa la conexión de un arilo opcionalmente sustituido mediante un enlace sencillo o un puente de alquileno que tiene desde 1 hasta 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 sujeto "alquilo" o resto "alquilo" tiene desde 1 hasta 12 carbonos.

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

El término "arilo" representa un sistema de anillos carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) que se condensa opcionalmente con otros anillos de hidrocarburo aromático o anillos de hidrocarburo no aromático. "Arilo" incluye sistemas de anillos que tienen múltiples anillos condensados y en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[a]cicloheptenilo. Los grupos arilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifica como "opcionalmente sustituidos", se pueden sustituir, a menos que se establezca de otro modo, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe más adelante.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. El heteroarilo se puede condensar con uno o más anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo,

quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-*N*-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolilo-*N*-óxido, pirimidinilo-*N*-óxido, piridazinilo-*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, indolizinil-*N*-óxido, indazolil-*N*-óxido, benzotiazolil-*N*-óxido, bencimidazolil-*N*-óxido, pirrolil-*N*-óxido, oxadiazolil-*N*-óxido, tiadiazolil-*N*-óxido, triazolil-*N*-óxido, tetrazolil-*N*-óxido, benzotiopiranil-S-óxido, benzotiopiranil-S,S-dióxido. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo y imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En ciertos casos, cada heteroarilo se selecciona de piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, piridinil-*N*-óxido, pirrolil-*N*-óxido, pirimidinil-*N*-óxido, piridazinil-*N*-óxido, pirazinil-*N*-óxido, imidazolil-*N*-óxido, isoxazolil-*N*-óxido, oxazolil-*N*-óxido, tiazolil-*N*-óxido, pirrolil-*N*-óxido, oxadiazolil-*N*-óxido, tiadiazolil-*N*-óxido, triazolil-*N*-óxido y tetrazolil-*N*-óxido. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", se pueden sustituir, a menos que se establezca de otro modo, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe más adelante.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático o sistema de anillos que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona preferentemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroátomo está en un anillo no aromático. El heterocicloalquilo puede estar saturado (es decir, un heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un heterocicloalquenilo). El anillo de heterocicloalquilo se condensa opcionalmente con otros anillos de heterocicloalquilo y/o anillos de hidrocarburo no aromático y/o anillos de fenilo. En ciertos casos, los grupos heterocicloalquilo tienen desde 3 hasta 7 miembros en un único anillo. En otros casos, los grupos heterocicloalquilo tienen 5 o 6 miembros en un único anillo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, azabiciclo[2.2.2]octilo (en cada caso también "quinuclidinilo" o un derivado de quinuclidina), azabiciclo[3.2.1]octilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S-óxido, tiomorfolinil-S,S-dióxido, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazinonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil-S,S-dióxido, oxazolidinonilo, 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(1*H*)-ilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, γ-butirolactonilo (es decir, un tetrahidrofuranilo sustituido con oxo), γ-butryolactamilo (es decir, una pirrolidina sustituida con oxo), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S,S-dióxido, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo, piperazinonilo. Los grupos heterocicloalquilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifiquen como "opcionalmente sustituidos", se pueden sustituir, a menos que se establezca de otro modo, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe más adelante.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático o sistema de anillos, que puede estar saturado (es decir, un cicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un cicloalquenilo). El anillo cicloalquilo se condensa opcionalmente con o se une de otro modo (por ejemplo, sistemas puenteados) a otros anillos de cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo preferidos tienen desde 3 hasta 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 biciclo[2.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", se pueden sustituir en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos.

El término "oxa" significa un radical de oxígeno divalente en una cadena, algunas veces designado -O-.

El término "oxo" significa un oxígeno doblemente unido, algunas veces designado =O o, por ejemplo, en la descripción de un carbonilo "C(O)" se puede usar para mostrar un carbono sustituido con oxo.

El término "grupo aceptor de electrones" significa un grupo que acepta densidad electrónica de la estructura a la que se une en comparación con un átomo de hidrógeno similarmente unido. Por ejemplo, los grupos aceptores de electrones se pueden seleccionar del grupo que consiste en halógeno, ciano, -(fluoroalquilo C_1-C_4), -O-(fluoroalquilo C_1-C_4), -C(O)-(alquilo C_0-C_4), -C(O)O-(alquilo C_0-C_4), -C(O)N(alquil C_0-C_4)(alquilo C_0-C_4), -$S(O)_2$O-(alquilo C_0-C_4), -SF_5, NO_2 y -C(O)-Hca en los que el Hca incluye un átomo de nitrógeno al que se une -C(O)-, en el que ni alquilo, fluoroalquilo ni heterocicloalquilo están sustituidos con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

El término "sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se sustituyen cada uno, independientemente entre sí, con los mismos grupos sustituyentes o diferentes como se define más adelante.

Los grupos sustituyentes para sustituir hidrógenos en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se especifique de otro modo, $-R^{60}$, halógeno, $-O^-M^+$, =O, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, =S, $-NR^{80}R^{80}$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_2O^-M^+$, $-SO_2OR^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_2O^-M^+$, $-OSO_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^-M^+$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^-M^+$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$. Cada R^{60} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-O^-M^+$, =O, $-OR^{71}$, $-SR^{71}$, $-S^-M^+$, =S, $-NR^{81}R^{81}$, $=NR^{71}$, $=N-OR^{71}$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{71}$, $-SO_2O^-M^+$, $-SO_2OR^{71}$, $-OSO_2R^{71}$, $-OSO_2O^-M^+$, $-OSO_2OR^{71}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{71})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{71})_2$, $-C(O)R^{71}$, $-C(S)R^{71}$, $-C(NR^{71})R^{71}$, $-C(O)O^-M^+$, $-C(O)OR^{71}$, $-C(S)OR^{71}$, $-C(O)NR^{81}R^{81}$, $-C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$, $-OC(O)R^{71}$, $-OC(S)R^{71}$, $-OC(O)O^-M^+$, $-OC(O)OR^{71}$, $-OC(S)OR^{71}$, $-NR^{71}C(O)R^{71}$, $-NR^{71}C(S)R^{71}$, $-NR^{71}CO_2^-M^+$, $-NR^{71}CO_2R^{71}$, $-NR^{71}C(S)OR^{71}$, $-NR^{71}C(O)NR^{81}R^{81}$, $-NR^{71}C(NR^{71})R^{71}$ y $-NR^{71}C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$. Cada R^{70} es independientemente hidrógeno o R^{60}; cada R^{80} es independientemente R^{70}, o alternativamente dos R^{80} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente desde 1 hasta 4 de los mismos heteroátomos adicionales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener -H o sustitución de alquilo C_1-C_3; y cada M^+ es un contraión con una carga positiva única neta. Cada R^{71} es independientemente hidrógeno o R^{61}, en el que R^{61} es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-O^-M^+$, =O, $-OR^{72}$, $-SR^{72}$, $-S^-M^+$, =S, $-NR^{82}R^{82}$, $=NR^{72}$, $=N-OR^{72}$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{71}$, $-SO_2O^-M^+$, $-SO_2OR^{72}$, $-OSO_2R^{72}$, $-OSO_2O^-M^+$, $-OSO_2OR^{72}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{72})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{72})_2$, $-C(O)R^{72}$, $-C(S)R^{72}$, $-C(NR^{72})R^{72}$, $-C(O)O^-M^+$, $-C(O)OR^{72}$, $-C(S)OR^{72}$, $-C(O)NR^{82}R^{82}$, $-C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$, $-OC(O)R^{72}$, $-OC(S)R^{72}$, $-OC(O)O^-M^+$, $-OC(O)OR^{72}$, $-OC(S)OR^{72}$, $-NR^{72}C(O)R^{72}$, $-NR^{72}C(S)R^{72}$, $-NR^{72}CO_2^-M^+$, $-NR^{72}CO_2R^{72}$, $-NR^{72}C(S)OR^{72}$, $-NR^{72}C(O)NR^{82}R^{82}$, $-NR^{72}C(NR^{72})R^{72}$ y $-NR^{72}C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$; y cada R^{81} es independientemente R^{71}, o alternativamente dos R^{81} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente desde 1 hasta 4 de los mismos heteroátomos adicionales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener -H o sustitución de alquilo C_1-C_3. Cada R^{72} es independientemente hidrógeno, (alquilo C_1-C_6) o (fluoroalquilo C_1-C_6); cada R^{82} es independientemente R^{72}, o alternativamente dos R^{82} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente 1, 2, 3 o 4 de los mismos heteroátomos adicionales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener -H o sustitución de alquilo C_1-C_3. Cada M^+ puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K^+, Na^+, Li^+; un ion amonio, tal como $^+N(R^{60})_4$; o un ion alcalinotérreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, o $[Ba^{2+}]_{0,5}$ ("el subíndice 0,5 significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto presentemente desvelado y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos moléculas ionizadas presentemente desveladas pueden servir de contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir de contraión para dichos iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, $-NR^{80}R^{80}$ pretende incluir $-NH_2$, -NH-alquilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y *N*-morfolinilo. En ciertos casos, cada R^{60} es H o (alquilo C_1-C_6 sin sustituir). En ciertos casos, cada R^{70} es H o (alquilo C_1-C_6 sin sustituir). En ciertos casos, cada R^{80} es H o (alquilo C_1-C_6 sin sustituir).

Los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en grupos alqueno, alquino, arilo y heteroarilo "sustituidos" son, a menos que se especifique de otro modo, $-R^{60}$, halógeno, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, donde R^{60}, R^{70}, R^{80} y M^+ son como se definió previamente.

Los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y heterocicloalquilo "sustituidos" son, a menos que se especifique de otro modo, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, 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 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, donde R^{60}, R^{70}, R^{80} y M^+ son como se definió previamente.

En ciertos casos como se ha descrito anteriormente, los grupos sustituyentes en átomos de carbono también pueden ser o ser alternativamente $-SF_5$.

En ciertos casos de los compuestos desvelados en el presente documento, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

En ciertos casos, un "alquilo opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otro modo, está sustituido con halógeno (por ejemplo, F, Cl), sin sustituir (alcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, metoxi, etoxi), -(haloalcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, trifluorometoxi), -SH, -S(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -S(haloalquilo C_1-C_6), -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), -N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)-NH_2, C(O)NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), C(O)N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)OH, C(O)O(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -$(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, -$(NH)_{0-1}COR^{33}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir) y heteroarilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), en el que cada R^{33} es (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), (haloalquil C_1-C_6(cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir) o (heterocicloalquilo C_3-C_8) opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir). En ciertos casos, "alquilo opcionalmente sustituido" también está sustituido o alternativamente está opcionalmente sustituido con -N_3 o -SF_5.

En ciertos casos, un "arilo opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otro modo, está sustituido con halógeno (por ejemplo, F, Cl), sin sustituir (alcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, metoxi, etoxi), -(haloalcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, trifluorometoxi), -SH, -S(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -S(haloalquilo C_1-C_6), -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), -N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)-NH_2, C(O)NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), C(O)N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)OH, C(O)O(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -$(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, -$(NH)_{0-1}COR^{33}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir) y heteroarilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), en el que cada R^{33} es (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), (haloalquil C_1-C_6(cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir) o (heterocicloalquilo C_3-C_8) opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir). En ciertos casos, "arilo opcionalmente sustituido" también está sustituido o alternativamente está opcionalmente sustituido con -N_3 o -SF_5.

En ciertos casos, un "heteroarilo opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otro modo, está sustituido con halógeno (por ejemplo, F, Cl), sin sustituir (alcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, metoxi, etoxi), -(haloalcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, trifluorometoxi), -SH, -S(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -S(haloalquilo C_1-C_6), -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), -N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)-NH_2, C(O)NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), C(O)N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)OH, C(O)O(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -$(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, -$(NH)_{0-1}COR^{33}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir) y heteroarilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), en el que cada R^{33} es (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), (haloalquil C_1-C_6(cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir) o (heterocicloalquilo C_3-C_8) opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir). En ciertos casos, "heteroarilo opcionalmente sustituido" también está sustituido o alternativamente está opcionalmente sustituido con -N_3 o -SF_5.

En ciertos casos, un "cicloalquilo opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otro modo, está sustituido con halógeno (por ejemplo, F, Cl), sin sustituir (alcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, metoxi, etoxi), -(haloalcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, trifluorometoxi), -SH, -S(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -S(haloalquilo C_1-C_6), -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), -N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)-NH_2, C(O)NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), C(O)N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)OH, C(O)O(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -$(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, -$(NH)_{0-1}COR^{33}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir) y heteroarilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), en el que cada R^{33} es (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), (haloalquil C_1-C_6(cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir) o (heterocicloalquilo C_3-C_8) opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir). En ciertos casos, "cicloalquilo opcionalmente sustituido" también está sustituido o alternativamente está opcionalmente sustituido con -N_3 o -SF_5.

En ciertos casos, un "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otro modo, está sustituido con halógeno (por ejemplo, F, Cl), sin sustituir (alcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, metoxi, etoxi), -(haloalcoxi C_1-C_6) (por ejemplo, trifluorometoxi), -SH, -S(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -S(haloalquilo C_1-C_6), -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), -N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)-NH_2, C(O)NH(alquilo C_1-C_4 sin sustituir), C(O)N(alquilo C_1-C_4 sin sustituir)$_2$, -C(O)OH, C(O)O(alquilo C_1-C_6 sin sustituir), -$(NH)_{0-1}SO_2R^{33}$, -$(NH)_{0-1}COR^{33}$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir) y heteroarilo opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), en el que cada R^{33} es (alquilo C_1-C_6 sin sustituir), (haloalquil C_1-C_6(cicloalquilo C_3-C_8 sin sustituir) o (heterocicloalquilo C_3-C_8) opcionalmente sustituido con un (alquilo C_1-C_6 sin sustituir). En ciertos casos, "heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" también está sustituido o alternativamente está opcionalmente sustituido con -N_3 o -SF_5.

Los compuestos desvelados en el presente documento también se pueden proporcionar como sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen 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. Dichas sales pueden ser, por ejemplo, sales de adición de ácido de al menos uno de los siguientes ácidos: ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido α-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propanoico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (d, l o dl), ácido tósico (ácido toluenosulfónico), ácido valérico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido láurico, 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 hipúrico, ácido isetiónico (ácido etanolsulfónico), ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido piválico, ácido tereftálico, ácido tiociánico, 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 clorhídrico, 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.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden proporcionar en forma de profármaco. "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que requiere una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen normalmente enmascarando un grupo funcional en el fármaco que se cree que se requiere en parte para la actividad con un progrupo (definido más adelante) para formar un prorresto que sufre una transformación, tal como escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional, y por tanto el fármaco activo. La escisión del prorresto puede avanzar espontáneamente, tal como a modo de una reacción de hidrólisis, o se puede catalizar o inducir por otro agente, tal como por una enzima, por luz, por ácido, o por un cambio de o exposición a un parámetro físico o medioambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o se puede suministrar exógenamente. Se conoce bien en la técnica una amplia variedad de progrupos, además de prorrestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los fármacos activos para dar profármacos. Por ejemplo, se puede enmascarar un grupo funcional hidroxilo como un prorresto sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Se puede enmascarar un grupo funcional amino como un prorresto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Se puede enmascarar un grupo carboxilo como un prorresto éster (incluyendo ésteres silílicos y tioésteres), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Serán evidentes para los expertos en la técnica otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus prorrestos respectivos.

Los compuestos desvelados en el presente documento también se pueden proporcionar como *N*-óxidos.

Los compuestos, sales, profármacos y *N*-óxidos presentemente desvelados se pueden proporcionar, por ejemplo, en forma de solvato o de hidrato.

Los compuestos se pueden ensayar para su unión a un receptor de adiponectina unido a la membrana realizando un ensayo de unión competitiva con adiponectina. En dicho procedimiento, se recubre la membrana de células HEK 293 sobre una placa COSTAR 384, que luego se bloquea con 1 % de caseína. Se incuba la adiponectina globular marcada con polihistidina y un compuesto candidato con la membrana en tampón HEPES. Se lavan los ligandos sin unir y se determina el grado de unión de la adiponectina usando antipolihistidina conjugada con peroxidasa de rábano picante. Los compuestos que compiten con la unión de adiponectina a la membrana (es decir, dan una señal reducida en comparación con un control realizado sin un compuesto candidato) se pueden elegir como aciertos y se pueden cribar adicionalmente usando los ensayos funcionales descritos más adelante para identificar agonistas de receptores de adiponectina.

Se puede realizar un ensayo Western en la célula para demostrar la activación de la vía de AMPK en células hepáticas humanas por adiponectina globular usando glutatión S-transferasa (GST). La actividad de AMPK se puede medir por la concentración relativa de acetil Co-A carboxilasa fosforilada, que es uno de los productos de AMPK. Se correlaciona un aumento en pACC 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, por inhalación o espray o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyección percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal o técnicas de infusión y similares.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando los compuestos presentemente desvelados. Por ejemplo, en una realización, una composición farmacéutica incluye un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y el compuesto de la invención.

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

Las composiciones previstas para uso oral se pueden preparar según cualquier método adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes no

tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; aglutinantes, 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 se pueden recubrir por técnicas conocidas. En algunos casos, dichos recubrimientos se pueden preparar por técnicas adecuadas para retardar la disgregación y la absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde 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 uso oral también se pueden presentar como pastillas para chupar.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; dispersantes o humectantes tales como una fosfatida que existe de forma natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno 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 derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitol polioxietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo, o de n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones aceitosas suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir edulcorantes y aromatizantes para proporcionar preparaciones orales sabrosas. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los dispersantes o humectantes o agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa pueden ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de estos. Los emulsionantes adecuados pueden ser gomas que existen de forma natural, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, que existen de forma natural fosfatidas, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivada de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitano polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y aromatizantes.

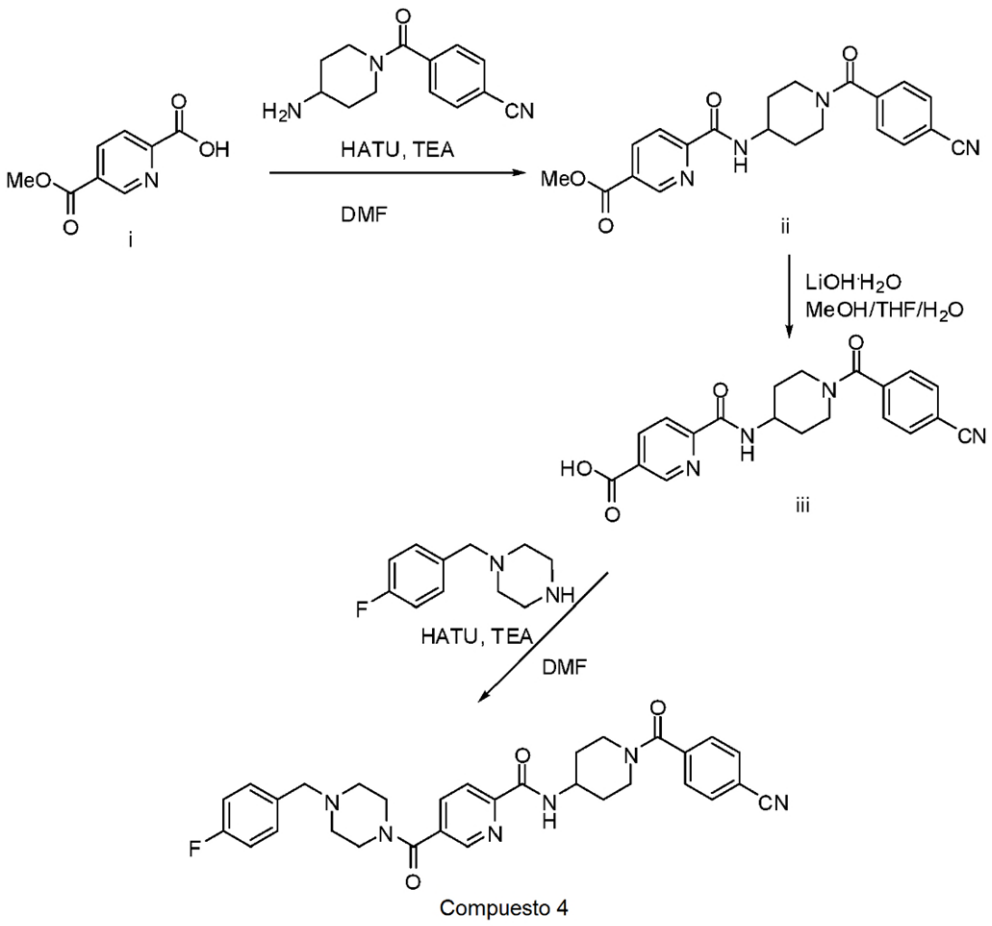
Se pueden formular jarabes y elixires con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parentalmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la invención se pueden formular en lociones, aceites o polvos para aplicación a la piel según ciertos métodos descritos más adelante.

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

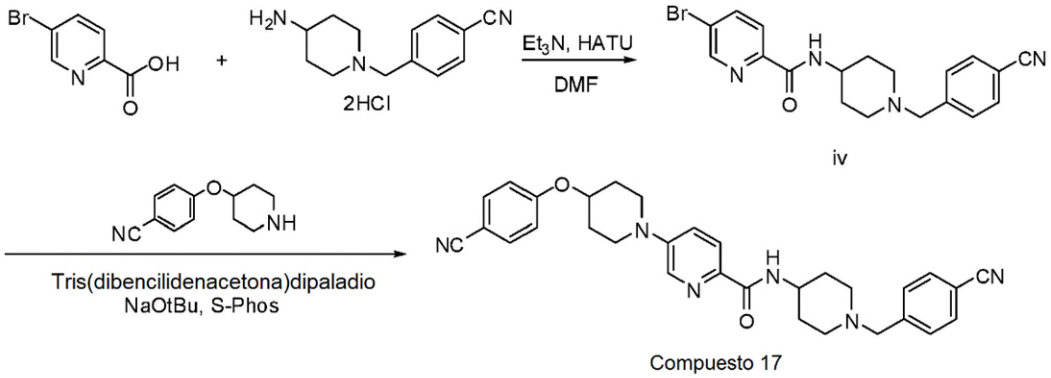
Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede o estar suspenso o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento.

Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden preparar usando procedimientos conocidos para el experto habitual en la técnica y como se describen en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula estructural (I) se pueden preparar según los Esquemas 1-6, a continuación, o esquemas de síntesis análogos:



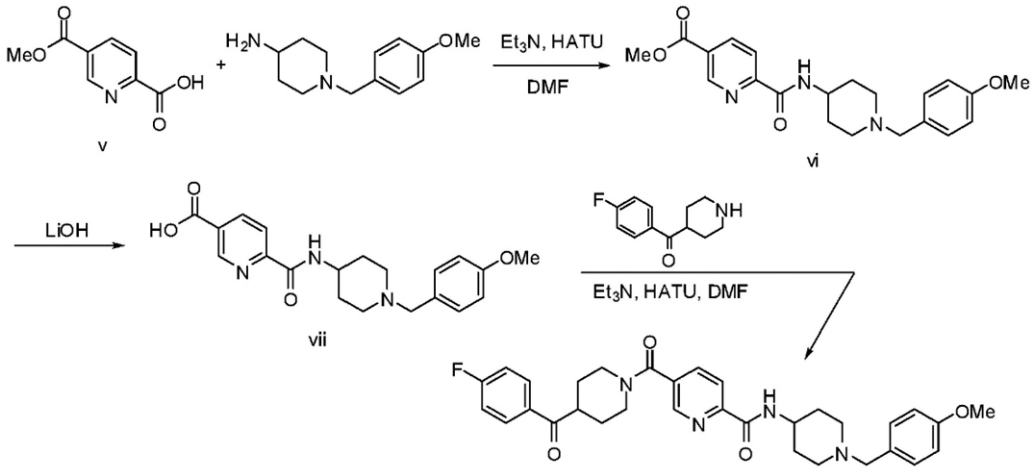
Esquema 1

Con referencia al Esquema 1, se acopla un éster monometílico de ácido piridindicarboxílico (i), por ejemplo, con una amina (aquí una 1-benzoilpiperidin-4-amina sustituida) para formar una piridincarboxamida sustituida con carboximetilo (ii). El éster se saponifica formando el ácido carboxílico (iii) correspondiente, que entonces se acopla con una amina adecuada (en este caso, una 1-bencilpiperazina sustituida) para formar el Compuesto 4 de la Tabla 1.



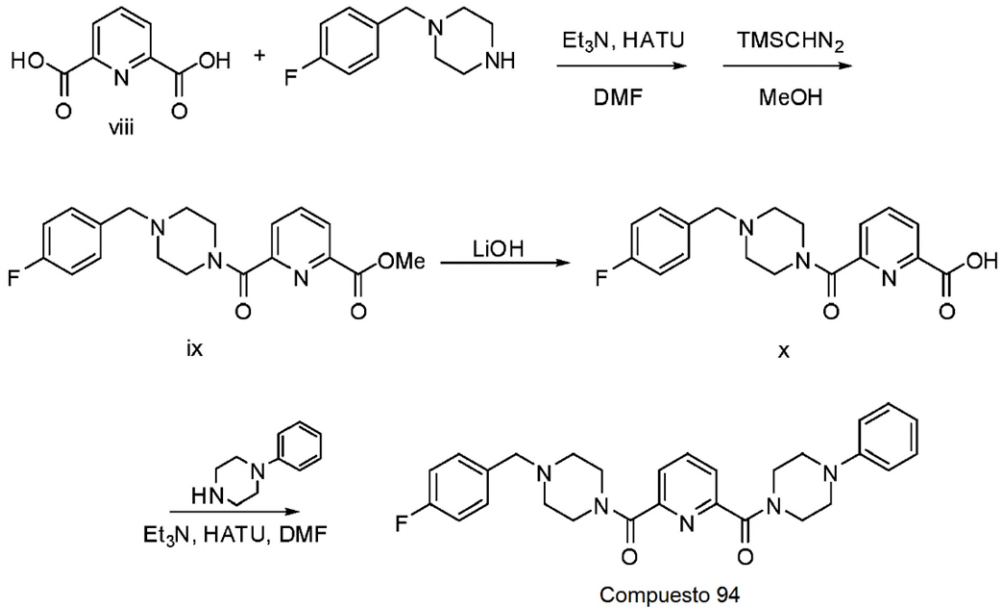
Esquema 2

Con referencia al Esquema 2, se acopla un ácido bromopiridindicarboxílico, por ejemplo, con una amina (aquí una 1-bencilpiperidin-4-amina sustituida) para formar una piridincarboxamida sustituida con bromo (iv), que entonces se acopla con una amina adecuada (en este caso, una 4-fenoxipiperidina sustituida) usando un catalizador de paladio para formar el Compuesto 17 de la Tabla 1.



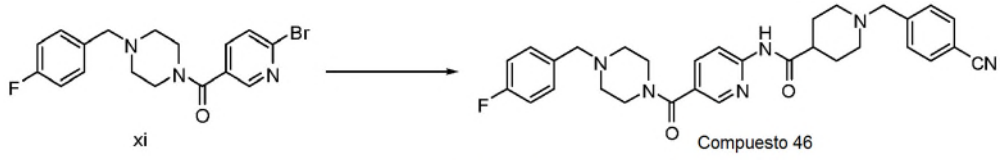
Esquema 3

Con referencia al Esquema 3, se acopla un éster monometílico de ácido piridindicarboxílico (v), por ejemplo, con una amina (aquí una 1-bencilpiperidin-4-amina sustituida) para formar una piridincarboxamida sustituida con carboximetilo (vi). El éster se saponifica para formar el ácido carboxílico (vii) correspondiente, que entonces se acopla con una amina adecuada (en este caso, una 4-benzoilpiperidina sustituida) para formar el Compuesto 160 de la Tabla 1.



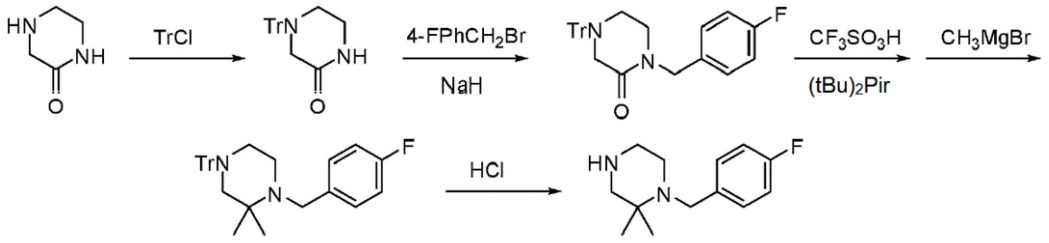
Esquema 4

Con referencia al Esquema 4, se acopla un ácido piridindicarboxílico (viii), por ejemplo, con un equivalente de una amina (aquí, una 1-bencilpiperizina sustituida), luego con metanol y trimetilsilil(diazometano) para formar una piridincarboxamida sustituida con carbometoxi (ix), que se saponifica dando una piridincarboxamida sustituida con ácido carboxílico (x). Una amina (en este caso, 1-fenilpiperazina) se acopla con la piridincarboxamida sustituida con ácido carboxílico (x) para formar el Compuesto 94 de la Tabla 1.



Esquema 5

Con referencia al Esquema 5, se acopla una bromopiridincarboxamida (xi) con una 1-bencilpiperidin-4-carboxamida sustituida usando un catalizador de paladio para formar el Compuesto 46 de la Tabla 1. Las reacciones de este tipo general se describen con más detalle, por ejemplo, en Wrona, Iwona E. et al., Journal of Organic Chemistry (2010), 75(9), 2820-2835.



Esquema 6

El Esquema 6 describe una preparación que se puede usar para preparar gem-dimetilpiperazinas para su uso en la preparación de compuestos análogos al Compuesto 125 de la Tabla 1. Se protege individualmente una piperazin-2-ona con cloruro de tritilo, luego se acopla con un bromuro apropiado (aquí, un bromuro de bencilo sustituido) para formar una 1-(bencil sustituido)piperazin-2-ona protegía en 4. El oxo se convierte en un gem-dimetilo usando química de Grignard, luego se retira el tritilo dando la gem-dimetilpiperazina deseada. Los detalles se proporcionan en los ejemplos más adelante, y en Xiao, K-J.; Luo, J-M.; Ye, K-Y.; Wang, Y.; Huang, P-Q. Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 3037-3040.

Un experto en la técnica puede adaptar las secuencias de reacción de los Esquemas 1-6 para ajustar la molécula diana deseada. Por supuesto, en ciertas situaciones, un experto en la técnica usará diferentes reactivos para afectar una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de ciertos de los sustituyentes. Además, un experto en la técnica reconocería que los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando diferentes vías por completo.

Los compuestos de la invención se pueden preparar según el esquema general descrito anteriormente, por ejemplo, usando un procedimiento similar al descrito más adelante en los ejemplos.

Aunque no se pretende quedar ligado a teoría, los inventores suponen que los compuestos de la invención activan la vía de AMPK. La activación de la vía de AMPK tiene el efecto de aumentar la captación de glucosa, disminuyendo la síntesis de glucógeno y aumentando la oxidación de ácidos grasos, reduciendo así la concentración de glucógeno, triglicérido intracelular y ácido graso y provocando un aumento en la sensibilidad a la insulina. Debido a que activan la vía de AMPK, los compuestos de la invención también deben inhibir los procesos inflamatorios que ocurren 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 aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, obesidad y enfermedad hepática grasa no alcohólica.

En un aspecto y sin limitación a la teoría, los compuestos de la invención ejercen actividad de activación de AMPK por unión a un receptor de adiponectina, que actúa de miméticos de adiponectina eficaces. La adiponectina es una hormona de proteína expresada exclusivamente en y secretada de tejido adiposo y es la proteína específica de tejido adiposo más abundante. La adiponectina participa en la modulación de la glucosa y el metabolismo de los lípidos en tejidos sensibles a la insulina. Se ha demostrado la disminución de los niveles de adiponectina circulantes en algunos estados resistentes a insulina, tales como obesidad y diabetes de tipo 2 mellitus, y también en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, aterosclerosis e hipertensión. Los niveles de adiponectina se correlacionan positivamente con la sensibilidad a la insulina, niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad) y eliminación de glucosa estimulada por insulina y se correlacionan inversamente con la adiposidad y los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos. Los fármacos de diazolidindiona, que potencian la sensibilidad a la insulina mediante la activación del receptor-γ del proliferador activado de peroxisoma, aumentan la producción de adiponectina endógena en seres humanos.

La adiponectina se une a receptores en el hígado y músculo esquelético y así activa la vía de AMPK. Similarmente, en un aspecto, los compuestos de la invención actúan de agonistas de receptores de la adiponectina. Los receptores 1 y 2 de adiponectina son proteínas unidas a la membrana encontradas en músculo esquelético y tejido del hígado.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método de activación de la vía de AMPK. Según este aspecto, un método de activación de la vía de AMPK en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como un compuesto de la fórmula (I).

Un método de aumento de la oxidación de ácidos grasos en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como un compuesto de la fórmula (I). 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 enormemente su actividad catalítica, reduciendo así la concentración de malonil Co-A y aumentando la tasa de oxidación de ácidos grasos. Debido a que los compuestos presentemente desvelados pueden aumentar la tasa de fosforilación de ACC, pueden reducir la inhibición de la oxidación de ácidos grasos y, por tanto, aumentar su tasa global.

Un método de disminución de la concentración de glucógeno en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como un compuesto de la fórmula (I).

Un método de aumento de la captación de glucosa en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como un compuesto de la fórmula (I).

Un método de reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como un compuesto de la fórmula (I).

Un método de aumento de la sensibilidad a la insulina de un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como un compuesto de la fórmula (I).

Por consiguiente, los compuestos y las composiciones desveladas en el presente documento se pueden usar para tratar una variedad de trastornos metabólicos. Por ejemplo, un método de tratamiento de la diabetes de tipo II en un sujeto en necesidad de tal tratamiento incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrita anteriormente. Un método de tratamiento o prevención de la aterosclerosis o enfermedad cardiovascular en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como el compuesto de la fórmula (I).

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

En ciertos aspectos, los compuestos desvelados en el presente documento afectan las vías de señalización de los lípidos. Por ejemplo, en algunos aspectos, los compuestos regulan por incremento la actividad de ceramidasa. La ceramida es una pieza clave en el esfingometabolismo de los lípidos, y es el precursor inmediato de esfingomielinas y glucoesfingolípidos, así como los productos bioactivos esfingosina y esfingosina-1-fosfato. Además, la ceramida endógena media ella misma, al menos en parte, en las acciones de una variedad de estímulos sobre la supresión de la diferenciación celular, apoptosis y del crecimiento. La ceramida se desacila por ceramidasa para formar esfingosina, que a su vez se fosforila en esfingosina-1-fosfato por esfingosina cinasa.

Se ha mostrado que niveles elevados de ceramida inducen la apoptosis, diferenciación y senescencia celular. Además, niveles elevados de ceramida se asocian a una variedad de enfermedades y trastornos, que incluyen, por ejemplo, enfermedad de Batten, enfermedades inflamatorias del intestino, coagulación intravascular difusa, fiebre, catabolismo de las proteínas y/o reducción de lípidos, hepatoesplenomegalia asociada a enfermedades del hígado inflamatorias o metabólicas, endomiocarditis, activación de células endoteliales y leucocitos, trombosis capilar, meningoencefalitis debida a agentes infecciosos, complicaciones en el trasplante de órganos, artritis reumatoide y enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades autoinmunitarias, hipertiroidismo, daño por radiación/agentes de quimioterapia y síndrome de fatiga crónica.

Se puede usar la regulación por incremento de la función de ceramidasa (y, por tanto, reducción de la concentración de ceramida) para tratar trastornos que implican proliferación (crecimiento) celular deficiente o en los que la proliferación celular se desea de otro modo, por ejemplo, trastornos degenerativos, deficiencias del crecimiento, lesiones, traumatismo físico y enfermedades en las que la ceramida se acumula dentro de las células, tales como enfermedad de Fabry. Otros trastornos que pueden beneficiarse de la activación de ceramidasa incluyen trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica, y trastornos del envejecimiento, tales como disfunción inmunitaria, así como trastornos, tales como los enumerados anteriormente, asociados a niveles elevados de ceramida.

Los compuestos, sales, profármacos, *N*-óxidos, solvatos e hidratos descritos en el presente documento se pueden administrar, por ejemplo, a un hospedador de mamífero para retardar respuestas celulares asociadas a la activación de la vía de transducción de señales mediada por ceramida. Los compuestos pueden ser útiles, por ejemplo, en

proporcionar protección contra la senescencia o apoptosis celular, tal como ocurre como resultado del traumatismo (por ejemplo, dermatitis por radiación) y envejecimiento (por ejemplo, de la piel u otros órganos).

También se desvela un método de regulación por incremento de la función de ceramidasa en una célula (ya sea *in vivo* o *in vitro*), incluyendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como un compuesto de la fórmula (I).

Un método de disminución de la concentración de ceramida en una célula (ya sea *in vivo* o *in vitro*) incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, tal como un compuesto de la fórmula (I).

Un método de inhibición de las respuestas activadas por ceramida a estímulos en una célula (ya sea *in vivo* o *in vitro*) incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descrita anteriormente. Los estímulos pueden ser, por ejemplo, estímulos para la senescencia y/o apoptosis celular.

También se desvela un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en el que la proliferación celular es deficiente o se desea en un sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de dicho compuesto descrito anteriormente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I). Diversas enfermedades y trastornos aplicables son como se han descrito anteriormente.

También se desvela un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a niveles elevados de ceramida en un sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se describe en el presente documento. Diversas enfermedades y trastornos aplicables son como se han descrito anteriormente. En ciertos aspectos, el sujeto tiene un nivel de ceramida superior a aproximadamente 50 pmol/10^6 células.

Además, puesto que algunos fármacos pueden inducir altos niveles de ceramida, los compuestos, sales, profármacos, *N*-óxidos, solvatos e hidratos descritos en el presente documento pueden ser útilmente coadministrados con dichos fármacos para mejorar al menos parcialmente este efecto. Por ejemplo, se puede coadministrar una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se describe en el presente documento con un corticosteroide (por ejemplo, dexametasona), un antiinflamatorio (por ejemplo, indometacina), un antiviral (por ejemplo, interferón), un inmunosupresor (por ejemplo, ciclosporina), un agente de quimioterapia (por ejemplo, adriamicina) e inmunopotenciador (por ejemplo, una inmunoglobulina o una vacuna), o un agente andocrinológico (por ejemplo, metimazol). Como apreciará el experto en la técnica, la coadministración contempla no solo administración al mismo tiempo, sino también administración en momentos diferentes, pero con efectos farmacológicos que se solapan en el tiempo.

También se desvela un método de reducción del efecto del envejecimiento en la piel de un sujeto, incluyendo el método poner en contacto la piel con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se describe en el presente documento.

También se desvela un método de tratamiento o prevención de dermatitis por radiación en la piel de un sujeto, incluyendo el método poner en contacto la piel con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se describe en el presente documento.

Para identificar y seleccionar compuestos terapéuticos para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas a la ceramida, células (o componentes intracelulares tales como microsomas) que no se han expuesto a un agente inductor de senescencia o de la apoptosis (por ejemplo, citocinas tales como TNF-α o estímulos exógenos tales como calor, radiación o agentes químicos) se exponen a dicho y agente y al compuesto candidato. La inhibición de la senescencia o la apoptosis se mide en función del crecimiento celular. El experto habitual en la técnica estará familiarizado con las técnicas para obtener dichas mediciones.

Por ejemplo, la inhibición de la senescencia celular se puede medir después de la privación de suero en células dependientes del suero. Muchos tipos de células dependen de factores del suero para el crecimiento. Así, la privación de dichas células de suero proporciona un modelo para la evaluación de compuestos para modular las respuestas celulares a la transducción de señales mediadas por ceramida intracelular. En particular, la retirada de suero de los cultivos celulares dependientes del suero produce niveles intracelulares elevados de ceramida endógena y también puede aumentar los niveles intracelulares de diacil glicerol endógeno (véase, por ejemplo, Jayadev, et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052 (1995)). Para evaluar el efecto inhibidor de los compuestos descritos en el presente documento sobre las afecciones asociadas a las ceramidas *in vitro*, se puede usar el modelo de retirada de suero. Específicamente, se pueden sembrar células de fibroblastos 3T3 en placas de microtitulación de 96 pocillos en DMEM en presencia de 10 % de suero bovino fetal. Las células se incuban al 90 % de confluencia. Se retira el medio, y las células se lavan y se reincuban en DMEM sin suero. Se añaden un compuesto de prueba a una variedad de concentraciones (por ejemplo, 0, 4, 40 o 400 µM) y ceramida permeable a las células (por ejemplo, 0, 5 o 10 µM) a los

pocillos. Después de 24 horas de incubación, se añade 0,5 µCi de [^{3}H] timidina a cada pocillo durante 2 horas. Se evalúa la síntesis de ADN en la población de células probadas por técnicas convencionales para la detección de la incorporación de [^{3}H] timidina. Los resultados de este ensayo se pueden usar para establecer la eficacia inhibidora de la senescencia celular del compuesto de prueba.

Se puede determinar la inhibición de la apoptosis celular, por ejemplo, usando estimulación de CD95. El acoplamiento del receptor de la superficie celular CD95 (también conocido como el antígeno Fas/Apo-1) desencadena la apoptosis celular. DX2 es un anticuerpo anti-FAS funcional (CD95) que activará, tras la unión de CD95, la catálisis por esfingomielinasa de la hidrólisis de esfingomielina y la producción de ceramida (véase, con respecto a DX2, Cifone, et al., J. Exp. Med., 177, 1547-1552 (1993)). Así, la unión de CD95 es un modelo para la conducción de la apoptosis por la vía de transducción de señales de esfingomielina. Para evaluar el efecto inhibidor de los compuestos desvelados en el presente documento sobre la apoptosis celular mediada por ceramida, se suspenden linfoblastos T humanos (Jurkat) a 2x10^6 células/mL en RPMI-1640 complementado con insulina, transferrina, selenio y glutamina. Después de la incubación durante 2 horas a temperatura ambiente con un compuesto de prueba, se añade pentoxifilina o un compuesto de control (Ro-1724), 25 ng/mL de anticuerpo anti-FAS a cada suspensión. Después de otras 2 horas, se mide la apoptosis celular en función del número de células (contadas por hemocitómetro) que excluyeron el colorante vital eritrosina B. Se pueden usar los resultados del experimento para establecer la eficacia inhibidora de la apoptosis del compuesto de prueba.

Para evaluar el efecto inhibidor de los compuestos desvelados en el presente documento sobre la muerte de linfocitos humanos, se aíslan linfocitos de sangre periférica humana de sangre humana normal y se reducen en monocitos por adherencia a un sustrato de plástico. Entonces se cultivan los linfocitos en medio RPMI-1640 con 10 % de plasma autólogo a una concentración inicial de 2x10^6 células/mL. Se dividen las alícuotas de las muestras de células y la mitad de las muestras se incuban con un compuesto de prueba o 6,7-dimetoxi-1(2H)-isoquinolina (Aldrich) durante cuatro días. Se deja que la mitad restante de las muestras reposen durante cuatro días. Se determina la viabilidad celular después de cuatro días por exclusión con colorante de eritrosina B en un hemocitómetro. Se pueden usar los resultados del experimento para establecer la eficacia inhibidora de la apoptosis del compuesto de prueba sobre linfocitos humanos en comparación con linfocitos no tratados.

La proteína cinasa activada por ceramida (CaPK) es una proteína de 97 kDa que se une exclusivamente a la membrana y se cree que desempeña una función en la vía de transducción de señales de esfingomielina. En particular, se cree que la CaPK media en la fosforilación de un péptido derivado de la secuencia de aminoácidos que rodean Thr^{669} del receptor del factor de crecimiento epidérmico (es decir, los aminoácidos 663-681). Este sitio también es reconocido por la cinasa MAP activada por mitógeno (también conocida como una familia de cinasas reguladas por señal extracelular). Así, el efecto de los compuestos desvelados en el presente documento sobre la actividad de CaPK en células puede ser indicativo del efecto que los compuestos ejercen sobre la transducción de señales en la vía de esfingomielina. Por consiguiente, se suspenden células Jurkat a 2x10^6 células/mL en medio RPMI-1640 como se ha descrito anteriormente con respecto al experimento de apoptosis celular. Después de la incubación durante 2 horas, cualquiera de un compuesto de prueba; 20 µM de ceramida o 25 ng/mL de anticuerpo anti-FAS DX2 se añaden a cada suspensión y se incuban durante 15 min. Después de la centrifugación y el lavado, las células se homogeneizaron por separado en un homogeneizador Dounce. Se pueden ensayar los niveles de cinasa de ceramida en cada muestra de prueba como se describe por Liu, et al., J. Biol. Chem., 269, 3047-3052 (1994). Brevemente, se aísla la fracción de membrana de cada muestra de prueba de homogeneizado de células tratadas por ultracentrifugación y se desplaza en un gel al 10 % de PAGE. El gel se lava con guanidina-HCl y se renaturaliza en tampón HEPES. Entonces se añade [^{32}P]-ATP al gel y se deja allí durante 10 min. Después, el gel se lava ampliamente con 5 % de TCA. Se detecta cinasa autofosforilada por autorradiografía. Los resultados de este ensayo se pueden usar para establecer la eficacia inhibidora de CaPK de los compuestos desvelados en el presente documento.

Se puede medir la actividad de ceramidasa en una variedad de formas. Por ejemplo, se puede ensayar una muestra de un sujeto o una muestra de células *in vitro* para niveles de ARN o de proteína, estructura y/o actividad del ARN o proteína de ceramidasa expresada. Así se pueden emplear muchos métodos convencionales en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, ensayos de enzima ceramidasa.

Los niveles de ceramida celular se pueden monitorizar directamente, o monitorizar indirectamente las concentraciones de un metabolito de ceramida en una célula. Por ejemplo, se pueden medir directamente los niveles de ceramida aislando linfocitos de sangre periférica de un sujeto. Las células se centrifugan para retirar sobrenadante, y se retiran los lípidos del sedimento de células. La fase orgánica que contiene la ceramida se puede ensayar usando el ensayo de diacilglicerasa cinasa para fosforilar la ceramida que luego se prueba por autorradiografía. Los métodos de realización de ensayos de diacilglicerasa cinasa se describen, por ejemplo, en Cifone, M.G. et al., J. Exp. Med., 180(4), 1547-52 (1993), Jayadev et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052. (1995), y Perry, D.K. et al., Methods Enzymology, 312, 22-31 (2000).

Los compuestos de activación de AMPK presentemente desvelados son útiles para aumentar la eficiencia metabólica, por ejemplo, aumentando la capacidad oxidativa de la fibra, resistencia y carga aerobia. En particular, los presentes compuestos son útiles para tratar y regular trastornos de la función mitocondrial, que incluyen, sin limitación, intolerancia al ejercicio, síndrome de fatiga crónica, debilidad muscular, mioclono, epilepsia mioclónica, tal como la asociada al síndrome de fibras rojas rasgadas, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Leigh, síndrome de miopatía

mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS) y episodios de tipo accidente cerebrovascular. Los compuestos desvelados también son útiles para tratar estados de distrofia muscular, tales como distrofias musculares de Duchenne y Becker y ataxia de Friedreich.

Los compuestos de activación de AMPK presentemente desvelados también sirven para reducir el estrés oxidativo y los efectos secundarios de dicho estrés. Muchas enfermedades, que incluyen varias de las enumeradas anteriormente, tienen efectos secundarios provocados por un daño debido al excesivo estrés oxidativo que se pueden tratar usando los compuestos desvelados en el presente documento. Por ejemplo, el daño por radicales libres participa en trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) y enfermedad de Alzheimer. Enfermedades adicionales en las que ocurre el excesivo daño por radicales libres incluyen, en general, condiciones hipóxicas y una variedad de otros trastornos. Más específicamente, dichos trastornos incluyen isquemia, lesión por isquemia-reperfusión (tal como lesión coronaria o por reperfusión cerebral), isquemia miocárdica o infarto, accidentes cerebrovasculares (tales como un accidente cerebrovascular tromboembólico o hemorrágico) que puede conducir a isquemia en el cerebro, isquemia operatoria, hemorragia traumática (por ejemplo, un accidente cerebrovascular hipovolémico que puede conducir a hipoxia o anoxia del SNC), lesión por reanimación, traumatismo de la médula espinal, enfermedades inflamatorias, trastornos autoinmunitarios (tales como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico), síndrome de Down, enfermedad de Hallervorden-Spatz, corea de Huntington, enfermedad de Wilson, angiopatía diabética (tal como enfermedad vascular periférica o degeneración retiniana), uveítis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que incluye bronquitis crónica y enfisema, asma, neoplasia, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino y pancreatitis. El daño por radicales libres también participa en una variedad de trastornos relacionados con la edad, particularmente afecciones oftálmicas tales como cataratas y degeneración macular senil.

En particular, los presentes compuestos son útiles para tratar trastornos neurológicos asociados a la reducida función mitocondrial, estrés oxidativo, o ambos. Por ejemplo, se pueden tratar enfermedad de Alzheimer, demencia y enfermedad de Parkinson usando los presentes compuestos de activación de AMPK.

Se potencia la eficiencia metabólica por los compuestos de activación de AMPK desvelados. Así, los compuestos se pueden administrar a un sujeto para mejorar la eficiencia del ejercicio y el rendimiento atlético. Además, usando los compuestos desvelados se pueden tratar afecciones que incluyen, sin limitación, estados hipóxicos, angina de pecho, isquemia coronaria y daño orgánico secundario a oclusión coronaria, claudicación intermitente, demencia multi-infarto, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mal de las alturas e insuficiencia cardíaca, que incluye insuficiencia cardíaca congestiva.

Los trastornos y efectos inflamatorios se pueden tratar usando los presentes compuestos. Por ejemplo, en un aspecto, los presentes compuestos son particularmente útiles para tratar inflamación pulmonar, tal como la que participa en asma, EPOC y rechazo de trasplante. Similarmente, los presentes compuestos son útiles en reducir la inflamación de órganos, particularmente inflamación asociada a macrófagos, tal como inflamación de riñón, hígado y otros órganos. La actividad antiinflamatoria de los compuestos presentemente desvelados se puede evaluar como se conoce por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando la respuesta de linfocitos mixta *in vitro*.

Por consiguiente, un aspecto de la divulgación se refiere a un método de tratamiento o mejora de un trastorno o afección relacionada con el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, el daño por radicales libres y/o la ineficiencia metabólica en un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento o la mejora de un trastorno de disfunción mitocondrial en un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. En ciertos aspectos, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en intolerancia al ejercicio, síndrome de fatiga crónica, debilidad muscular, mioclono, epilepsia mioclónica (tal como la asociada al síndrome de las fibras rojas rasgadas), síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Leigh, síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS) y episodios de tipo accidente cerebrovascular.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de aumento de la eficiencia metabólica en un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. Dichos métodos se pueden usar para aumentar la capacidad oxidativa de la fibra, resistencia, carga aerobia, o cualquier combinación de los mismos. Estos métodos se pueden usar, por ejemplo, para mejorar la eficiencia del ejercicio, resistencia al ejercicio y/o rendimiento atlético en un sujeto.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a métodos de imitación de los efectos del ejercicio en un sujeto en necesidad de los mismos, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de tratamiento o mejora de un trastorno en un sujeto en necesidad del mismo, siendo el trastorno seleccionado del grupo que consiste en estados hipóxicos, angina de pecho, isquemia coronaria y daño orgánico secundario a oclusión coronaria, claudicación intermitente, demencia multi-infarto, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mal de las alturas e insuficiencia cardíaca, que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para el tratamiento de la mejora de un estado distrófico muscular en un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. En ciertos aspectos, el estado distrófico muscular es distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker o ataxia de Freidreich.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de aumento de la capacidad oxidativa de una fibra muscular, incluyendo el método poner en contacto la fibra muscular con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. La puesta en contacto se puede realizar *in vitro* o *in vivo*.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de reducción del estrés oxidativo en un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de reducción del daño por radicales libres en un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de tratamiento o mejora de un trastorno o afección en un sujeto en necesidad del mismo, el trastorno o la afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos, condiciones hipóxicas, isquemia, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia miocárdica o infarto, accidentes cerebrovasculares, isquemia operatoria, hemorragia traumática, lesión por reanimación, traumatismo de la médula espinal, enfermedades inflamatorias, trastornos autoinmunitarios, síndrome de Down, enfermedad de Hallervorden-Spatz, corea de Huntington, enfermedad de Wilson, angiopatía diabética, uveítis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, neoplasia, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, pancreatitis y trastornos relacionados con la edad, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. Los ejemplos particulares de dichos trastornos y condiciones se tratan anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación es un método de tratamiento o mejora de un trastorno neurológico en un sujeto en necesidad del mismo, estando el trastorno neurológico asociado a función mitocondrial reducida, estrés oxidativo, o ambos, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. Los ejemplos particulares de dichos trastornos neurológicos se tratan anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de reducción del estrés oxidativo en una célula, incluyendo el método poner en contacto la célula con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. La puesta en contacto se puede realizar *in vitro* o *in vivo*.

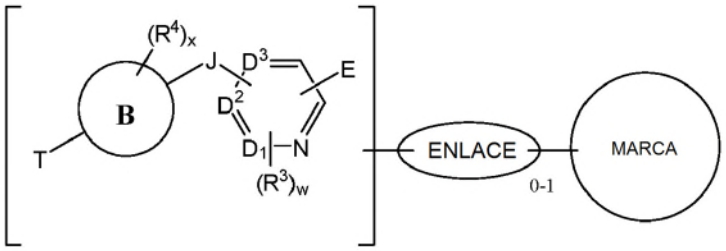
Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de reducción del daño por radicales libres en una célula, incluyendo el método poner en contacto la célula con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. La puesta en contacto se puede realizar *in vitro* o *in vivo*.

Otro aspecto de la divulgación es un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio o efecto en un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrita anteriormente. Por ejemplo, en un aspecto, el trastorno o efecto inflamatorio es inflamación pulmonar, tal como la implicada en asma, EPOC y rechazo de trasplante. En otro aspecto, el trastorno o efecto inflamatorio es inflamación de órganos, particularmente inflamación asociada a macrófagos, tal como inflamación del riñón, hígado y otros órganos.

También se desvela el uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como se ha descrito anteriormente en la fabricación de un medicamento para cualquiera de los fines terapéuticos descritos anteriormente. Por ejemplo, el medicamento puede ser para la reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto, el tratamiento de diabetes de tipo II en un sujeto, o el tratamiento o la

prevención de aterosclerosis o enfermedad cardiovascular en un sujeto. En otros aspectos, el medicamento se puede usar para reducir los niveles de ceramida celular en un sujeto, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad de Batten.

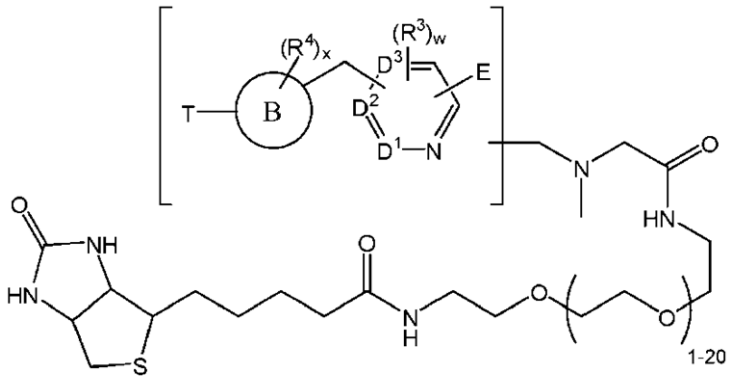
Los compuestos desvelados en el presente documento se pueden unir a agentes de marcado, por ejemplo, para su uso en una variedad de experimentos que exploran su unión a receptor, eficacia y metabolismo. Por consiguiente, otro aspecto de la divulgación es un conjugado marcado que comprende un compuesto como se desvela en el presente documento ligado covalentemente a un agente de marcado, opcionalmente mediante un conector. El conector y los agentes de marcado adecuados serán rápidamente evidentes para los expertos en la técnica después de la consideración de la presente divulgación. El agente de marcado puede ser, por ejemplo, una marca de afinidad tal como biotina o estreptavidina, un hapteno tal como digoxigenina, una enzima tal como una peroxidasa, o una marca fluoróforo o cromóforo. Se puede usar cualquier conector adecuado. Por ejemplo, en algunos casos, se usa un conector de etilenglicol, oligo(etilenglicol) o poli(etilenglicol). Otros ejemplos de conectores incluyen aminoácidos, que se pueden usar solos o en combinación con otros grupos conectores, tales como etilenglicol, oligoetilenglicol o polietilenglicol. Los conectores adecuados incluyen, sin limitación, aminoácidos individuales, así como di- y tripéptidos. En un aspecto, el conector incluye un resto de glicina. El experto en la técnica se dará cuenta, por supuesto, de que se pueden usar otros conectores y agentes de marcado. En otros aspectos, una cadena de alquileno es el conector. En otros aspectos, el conector tiene la estructura -[(alquilo C_0-C_3)-Y^m-]$_m$-, en la que cada Y^m es -O-, -N(R^9)-, o L y m está en el intervalo de 1-40. Por ejemplo, en ciertos aspectos, un conjugado marcado tiene la fórmula estructural (LXXXVII):



(LXXXVII),

en la que el resto "ENLACE" es un conector y es opcional, y el resto "MARCA" es un agente de marcado, el resto ENLACE)$_{0-1}$-MARCA se une al compuesto entre corchetes en cualquier carbono del arilo o heteroarilo (por ejemplo, de la piridina, piridazina, pirimidina o pirazina central, del resto E, o del resto T (por ejemplo, de un anillo "A" del mismo)) y todas las otras variables son como se han descrito anteriormente, por ejemplo, con referencia a la fórmula estructural (I). Se puede usar cualquiera de los compuestos desvelados con referencia a la fórmula estructural (I) en el conjugado marcado de la fórmula estructural (LXXXVII).

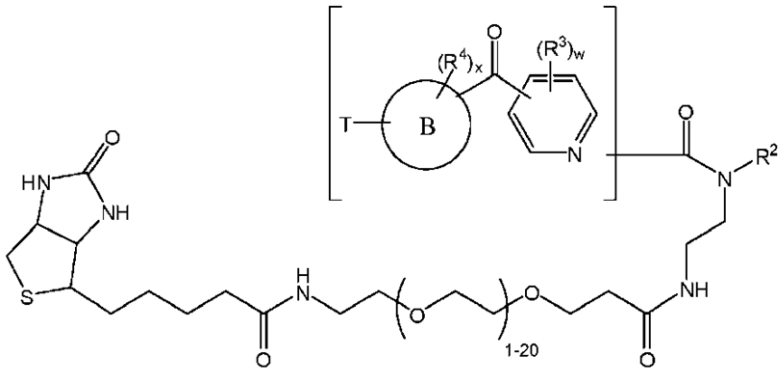
Por ejemplo, en un aspecto particular, un conjugado marcado tiene la fórmula estructural (LXXXVIII):



(LXXXVIII)

en la que todas las variables son como se han descrito anteriormente, por ejemplo, con referencia a la fórmula estructural (I). El enlace con el compuesto entre paréntesis se puede hacer, por ejemplo, en la piridina, piridazina, pirimidina o pirazina central.

Otro conjugado marcado tiene la fórmula (LXXXIX):

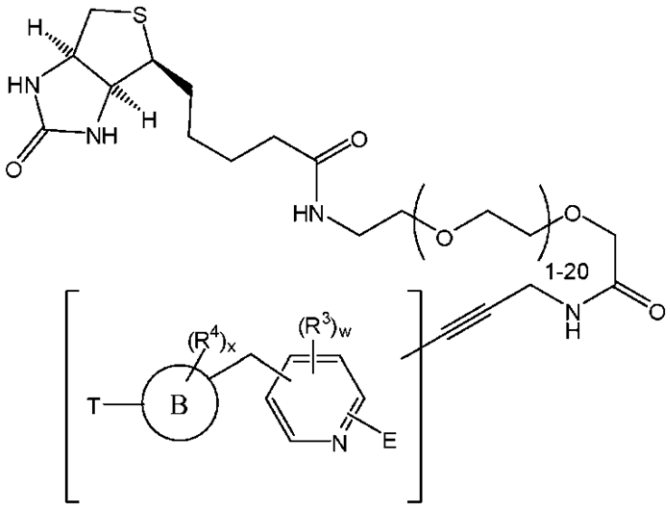


(LXXXIX).

El enlace con el compuesto entre paréntesis se puede hacer, por ejemplo, en la piridina, piridazina, pirimidina o pirazina central.

Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica pueden sintetizar los compuestos de la fórmula (LXXXIX), por ejemplo, por aminación reductora del aldehído de N-Boc-glicina con una amina primaria H_2NR^2, dando $R^2NHCH_2CH_2NHBoc$, que se puede acoplar a un ácido piridincarboxílico para desarrollar la estructura diana como se describe en el presente documento. Se pueden retirar el grupo protector Boc, y la amina resultante se elabora adicionalmente para proporcionar la especie marcada.

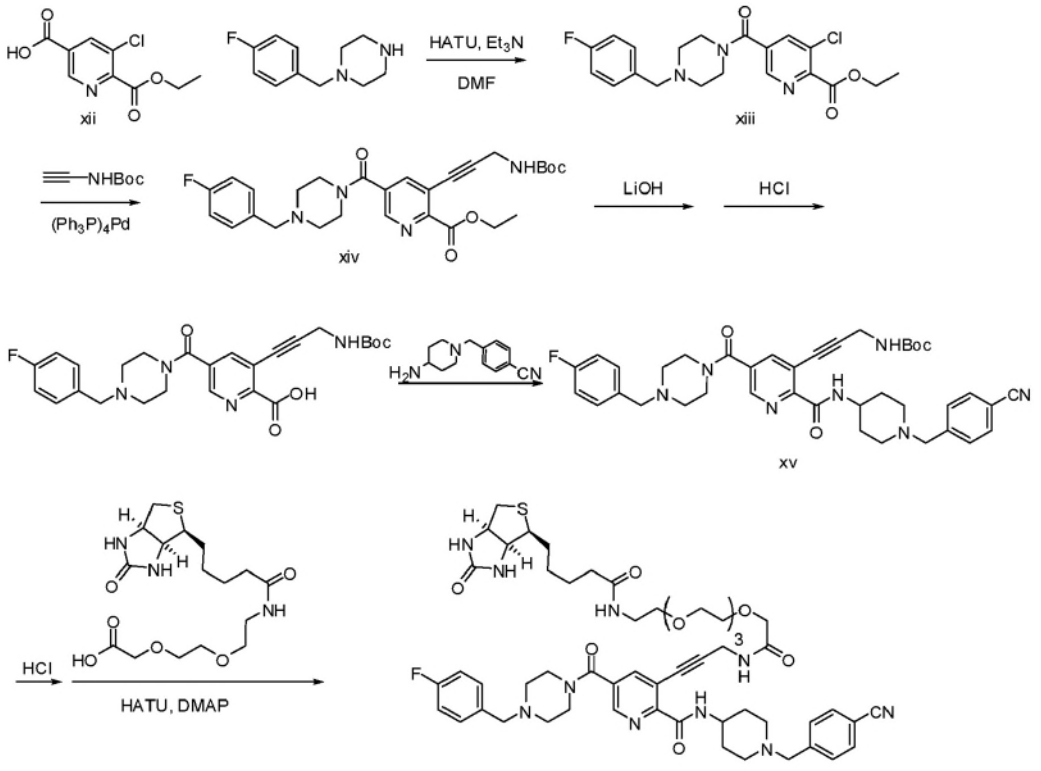
En otro aspecto particular, un conjugado marcado tiene la fórmula estructural (XC):



(XC)

en la que todas las variables son como se han descrito anteriormente, por ejemplo, con referencia a la fórmula estructural (I). El enlace con el compuesto entre paréntesis se puede hacer, por ejemplo, en la piridina, piridazina, pirimidina o pirazina central. El compuesto 159 es un ejemplo de un compuesto según la fórmula estructural (XC).

Los compuestos según la fórmula estructural (XC) se pueden preparar según el Esquema 7, a continuación, y como se describe con respecto a los Ejemplos 159 y 164.



Esquema 7

Con referencia al Esquema 7, se acopla un éster monoetílico de ácido cloropiridindicarboxílico (xii) con una amina (aquí, una 1-bencilpiperazina sustituida) para formar una cloropiridincarboxamida sustituida con carboximetilo (xiii), que se acopla con una propargilamina protegida para formar una alquinilpiridincarboxamida sustituida con carboxietilo (xiv). Se saponifica el compuesto (xiv), luego se acopla con una amina (aquí, una 1-bencilpiperidina sustituida), para formar una piridindicarboxamida sustituida con (3-amino-1-propino), el Compuesto 164 de la Tabla 1. Se desprotege el compuesto 164, y se acopla la amina libre con un ácido unido por biotinilo para formar el Compuesto 159 de la Tabla 1.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar además ciertas realizaciones y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. Los Compuestos 452-454 son compuestos según la invención.

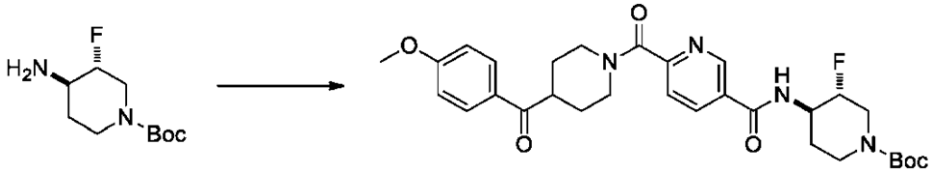
EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se prepararon los siguientes compuestos usando métodos análogos a los de los Esquemas 1-7; en ciertos casos, se proporcionan procedimientos de síntesis a modo de ejemplo.

Síntesis del Compuesto 349

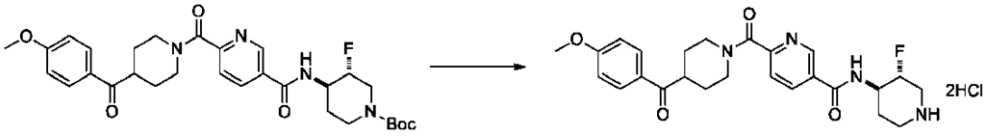
Acoplamiento de la 1-terc-butiloxicarbonil-3-fluoro-4-aminopiperidina



A una mezcla del ácido piridincarboxílico en bruto (2,15 g de aproximadamente 66 % de pureza, 3,86 mmoles, 1,0 eq) y 1-terc-butil-3-fluoro-4-aminopiperidina (0,84 g, 3,86 mmoles, 1,0 eq) se añadió dimetilformamida (40 mL) seguido por trimetilamina (1,31 mL, 9,64 mmoles, 2,5 eq). Después de la adición de HATU (1,47 g, 3,86 mmoles, 1,0 eq), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de repartirse entre EtoAc (300 mL) y agua-$NaHCO_3$ (1:1, 300 mL). Se lavaron adicionalmente los extractos orgánicos con salmuera (250 mL), agua (300 mL) y salmuera (250 mL) antes de secar (Na_2SO_4) y concentrar a presión reducida. MPLC (0→10 % de MeOH-CH_2Cl_2) dio el material acoplado (1,41 g, 64 %) como un aceite amarillo pálido; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 8,90 (1H, m, pyH-6), 8,11 (1H, dt, J 8,0,

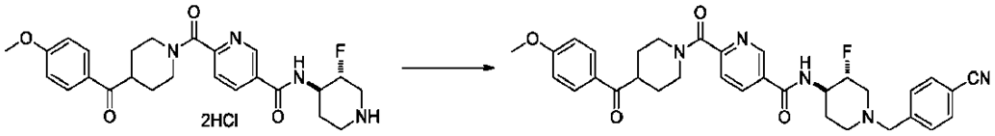
2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6\underline{H}_4OCH_3$), 7,56 (1H, d, J 6,0 Hz, NH), 7,50 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-3), 6,95 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6\underline{H}_4OCH_3$), 4,65 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 4,47 (0,5H, m, 0,5H de pipH-3), 4,31 (2,5H, m, 0,5H de pipH-3, pipH-4, 1H de pipH-2), 4,00 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, s, OCH_3), 3,84 (1H, m, 1H de pipH-6), 3,53 (1H, m, BzpipH-4), 3,23 (1H, m, 1H de pipH-6), 3,11 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 2,90 (2H, m, 1H de pipH-2, 1H de BzpipH-2, H-6), 2,08-1,92 (2H, m, 2H de pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (4H, m, 4H de pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,47 (9H, s, $C(CH_3)_3$); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -189,3 (d, J 47,5 Hz); *m/z:* 569 $[M+H]^+$.

Desprotección del grupo terc-butiloxicarbonilo



A una disolución de la terc-butiloxicarbonilpiperidina (1,41 g, 2,48 mmoles, 1,0 eq) en diclorometano (25 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (2,5 mL de una disolución 4,0 M en dioxano, 9,93 mmoles, 4,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se formó un residuo durante el transcurso de la reacción. Se añadió Et_2O (100 mL) dando como resultado un precipitado después de la sonicación, que se aisló por filtración. Se secó a vacío el sólido resultante dando el diclorhidrato de fluoropiperidina como un sólido naranja pálido (1,32 g, cuantitativa), que se usó sin más purificación; RMN ^1H (D_6-DMSO) δ 8,96 (2H, m, CONH, pyH-6), 8,30 (1H, dt, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6\underline{H}_4OCH_3$), 7,62 (1H, dd, J 8,0 Hz, pyH-3), 6,99 (2H, d, J 9,5 Hz, 2H de $C_6\underline{H}_4OCH_3$), 4,93, 4,75 (1H, 2m, pipH-3), 4,46 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 4,32 (1H, m, pipH-4), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,69 (1H, m, BzpipH-4), 3,57-3,50 (2H, m, 1H de pipH-2, 1H de BzpipH-2, H-6), 3,28-3,10 (3H, m, 1H de pipH-2, 1H de pipH-6, 1H de BzpipH-2, H-6), 3,08-2,94 (2H, m, 1H de pipH-6, 1H de BzpipH-2, H-6), 2,02 (1H, m, 1H de pipH-5), 1,82 (2H, m, 1H de pipH-5, 1H de BzpipH-3, H-5), 1,63 (1H, m, 1H de BzpipH-3, H-5), 1,55-1,47 (2H, m, 2H de BzpipH-3, H-5); RMN ^{19}F (D_6-DMSO) δ -188,6 (d, J 50,0 Hz); *m/z:* 469 $[M+H]^+$.

Compuesto 349

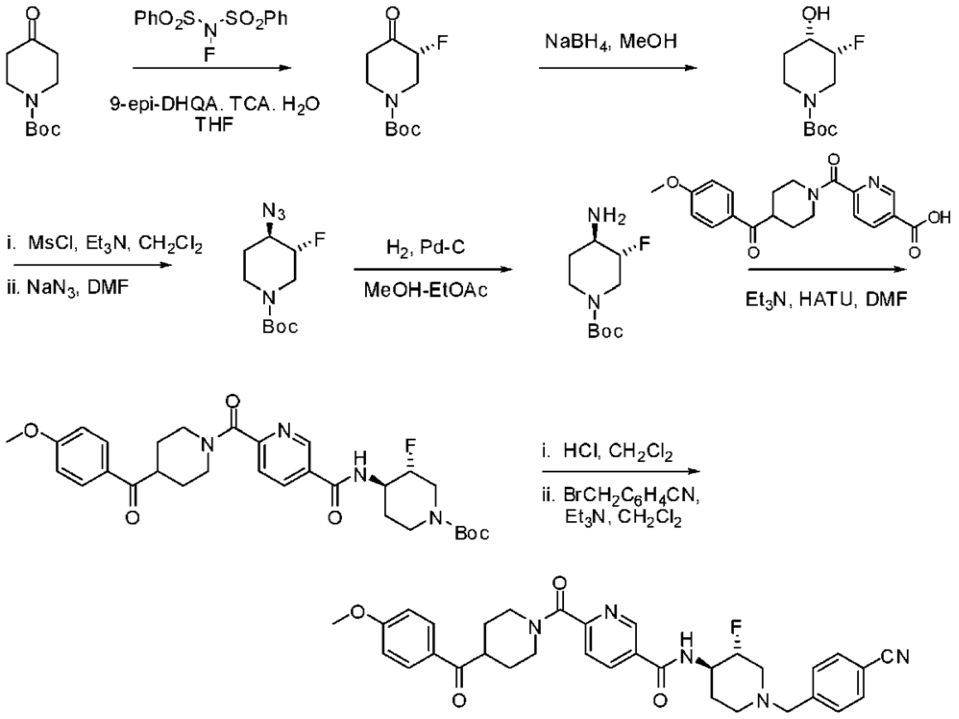


A una suspensión del diclorhidrato de fluoropiperidina (0,250 g, 0,462 mmoles, 1,0 eq) en diclorometano (5,0 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,28 mL, 1,617 mmoles, 3,5 eq) para formar una disolución transparente. Se añadió bromuro de 4-cianobencilo (0,100 g, 0,508 mmoles, 1,1 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de verter en $NaHCO_3$ (40 mL). Se extrajeron los extractos orgánicos con CH_2Cl_2 (3 x 40 mL), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. MPLC (3→5 % de MeOH-CH_2Cl_2) dio la cianobencilpiperidina (0,162 g, 60 %) como una espuma blanca; IR (película) 3313, 2953, 1662, 1622, 1599, 1544, 1448, 1259, 1170, 1027, 971, 912, 848, 731 cm^{-1}; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,07 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6H_4OCH_3$), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H de C_6H_4CN), 7,48 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,43 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H de C_6H_4CN), 7,33 (1H, m, NH), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6H_4OCH_3$), 4,70 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 4,70, 4,53 (1H, m, pipH-3), 4,15 (1H, m, pipH-4), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,82 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 3,63 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4CN$), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 3,28-3,09 (3H, m, 2H de BzpipH-2, H-6, 1H de pipH-6), 2,80 (1H, m, 1H de pipH-2), 2,30-2,17 (3H, m, 1H de pipH-6, 1H de pipH-5, 1H de pipH-2), 2,03 (1H, m, 1H de BzpipH-3, H-5), 1,93-1,82 (3H, m, 3H de BzpipH-3, H-5), 1,67 (1H, m, 1H de pipH-5); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 199,9, 167,2, 165,3, 163,7, 155,8, 147,5, 143,8, 136,1, 132,2, 130,8, 130,6, 129,2, 128,5, 122,6, 118,8, 114,0, 111,1, 89,5 (90,7, 88,4, d, J 178,5 Hz), 61,7, 56,5 (56,7, 56,3, J 25,0 Hz), 55,5, 52,3 (52,4, 52,1, J 17,5 Hz), 51,7, 46,7, 42,6, 41,9, 29,9 (29,9, 29,8 J 6,5 Hz), 28,6 (28,8, 28,4, J 28,0 Hz); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -188,5 (d, J=55 Hz); *m/z:* 584 $[M+H]^+$ (hallado $[M+H]^+$, 584,2711, $C_{33}H_{34}FN_5O_4$ requiere $[M+H]^+$ 584,2668).

Compuesto 349: N-((trans)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 8,88 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-4), 8,07 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, pyH-4), 7,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6H_4OCH_3$), 7,60 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H de C_6H_4CN), 7,48 (1H, d, J 8,0 Hz, pyH-3), 7,43 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H de C_6H_4CN), 7,33 (1H, m, NH), 6,96 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6H_4OCH_3$), 4,70 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 4,70, 4,53 (1H, m, pipH-3), 4,15 (1H, m, pipH-4), 3,88 (3H, s, OCH_3), 3,82 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 3,63 (2H, s, $C\underline{H}_2C_6H_4CN$), 3,54 (1H, m, BzpipH-4), 3,28-3,09 (3H, m, 2H de BzpipH-2, H-6, 1H de pipH-6), 2,80 (1H, m, 1H de pipH-2), 2,30-2,17 (3H, m, 1H de pipH-6, 1H de pipH-5, 1H de pipH-2), 2,03 (1H, m, 1H de BzpipH-3, H-5), 1,93-1,82 (3H, m, 3H de BzpipH-3, H-5), 1,67 (1H, m, 1H de pipH-5); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -188,5; *m/z:* 584 $[M+H]^+$.

Compuesto 452: N-((3R,4R)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida. Se separó el Compuesto 452 de la mezcla racémica del Compuesto 349 usando cromatografía quiral en una columna (R, R)-Whelk-O 1 25 cm x 10 mm (sílice modificada con 4-(3,5-dinitrobenzamido)tetrahidrofenantreno covalentemente unido), disponible de Regis Technologies. El instrumento fue un sistema de HPLC semipreparativa TharSFC, y la elución se realizó isocráticamente usando 50 % de MeOH con 0,1 % de dietilamina en dióxido de carbono supercrítico en 14 mL/min a 30 ºC. El Compuesto 452 fue el pico que eluyó después (en aproximadamente 21 minutos en las condiciones descritas

anteriormente). Los datos espectrales concuerdan con el Compuesto 349. El Compuesto 452 se sintetizó independientemente enantioselectivamente como se describe en el siguiente esquema:



La primera etapa de la síntesis siguió el método de Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C., J. Am. Chem. Soc., 2011, 133(6), 1738-1741, que se incorpora por este documento en el presente documento como referencia en su totalidad. 9-Epi-DHQA es (1R)-((2R)-5-etilquinuclidin-2-il)(6-metoxiquinolin-4-il)metanamina. La rotación óptica [α] del 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butilo fue -20,0° (c 0,33, CH_2Cl_2); el valor de bibliografía para el compuesto (3S,4R) correspondiente es +21,6°. Véase la publicación de solicitud de patente internacional Nº WO 2010/128425.

Compuesto 453: N-((3S,4S)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida. Se separó el Compuesto 453 a partir de la mezcla racémica del Compuesto 349 usando cromatografía quiral como se ha descrito anteriormente con referencia al Compuesto 452. El Compuesto 452 era el pico que eluyó antes (en aproximadamente 20 minutos en las condiciones descritas anteriormente). Los datos espectrales concuerdan con el Compuesto 349.

Compuesto 454: N-((cis)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 8,94 (1H, d, J 2,0 Hz, pyH-6), 8,14 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, pyH-4), 7,93 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6H_4OCH_3$), 7,59 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H de C_6H_4CN), 7,46 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H de C_6H_4CN), 6,94 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de $C_6H_4OCH_3$), 6,93 (1H, m, NH), 4,87 (0,5H, m, 0,5H de pipH-3), 4,68 (1,5H, m, 0,5H de pipH-3, 1H de BzpipH-2, H-6), 4,28-4,12 (1H, m, pipH-4), 3,91 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 3,86 (3H, s, OCH3), 3,64, 3,58 (2H, 2d sistema AB, J 14,0 Hz, CH2C6H4CN), 3,52 (1H, m, BzpipH-4), 3,28-3,16 (2H, m, 1H de pipH-2, 1H de BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, m, 1H de BzpipH-2, H-6), 2,91 (1H, m, 1H de pipH-6), 2,41 (0,5H, d, J 13,0 Hz, 0,5H de pipH-2), 2,26 (1,5H, m, 0,5H de pipH-2, 1H de pipH-6), 2,10-1,98 (2H, m, 2H de pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (4H, m, 4H de pipH-5, BzpipH-3, H-5); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -200,8 (q, J=63 Hz); *m/z:* 584 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2 – Aumento en la actividad de AMPK

Se ensayaron los compuestos para su capacidad para activar AMPK usando un enzimoinmunoanálisis de adsorción. Se conocen bien los reactivos y los procedimientos para medir la activación de AMPK y están comercialmente disponibles kits para los ensayos de activación de AMPK. Los valores de CE_{50} para la activación de AMPK para los Compuestos 452-454 se presentan en la Tabla 2, a continuación, en la que "A" es inferior a 0,5 µM:

Tabla 2

Comp. Nº	CE_{50} de AMPK
452	A
453	A
454	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es

N-((cis)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida;

N-((3S,4S)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida; o

N-((3R,4R)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida;

o que es una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que es N-((cis)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 que es N-((3S,4S)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 que es N-((3R,4R)-1-(4-cianobencil)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carbonil)nicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende:

al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo, o un solvato o hidrato del mismo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en activar la vía de AMPK en una célula.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo II en un sujeto.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento o la mejora de un trastorno en un sujeto, siendo el trastorno seleccionado del grupo que consiste en intolerancia al ejercicio, síndrome de fatiga crónica, debilidad muscular, mioclono, epilepsia mioclónica, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Leigh, síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS), episodios de tipo accidente cerebrovascular, estados hipóxicos, estados de distrofia muscular, angina de pecho, isquemia coronaria y daño orgánico secundario a oclusión coronaria, claudicación intermitente, demencia multi-infarto, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mal de las alturas, insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos neurológicos, condiciones hipóxicas, isquemia, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia miocárdica o infarto, accidentes cerebrovasculares, isquemia operatoria, hemorragia traumática, lesión por reanimación, traumatismo de la médula espinal, enfermedades inflamatorias, trastornos autoinmunitarios, síndrome de Down, enfermedad de Hallervorden-Spatz, corea de Huntington, enfermedad de Wilson, angiopatía diabética, uveítis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, neoplasia, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, pancreatitis y trastornos relacionados con la edad.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en aumentar la eficiencia metabólica, capacidad oxidativa de la fibra, resistencia, carga aerobia, o cualquier combinación de los mismos, en un sujeto en necesidad del mismo.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en reducir el estrés oxidativo o el daño por radicales libres en un sujeto en necesidad del mismo.