



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 840**

51 Int. Cl.:
A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05810510 .7**

96 Fecha de presentación : **20.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1827438**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Derivados de piridina para inhibición de esteroil-coa-desaturasa humana.**

30 Prioridad: **20.09.2004 US 611647 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2011

73 Titular/es: **XENON PHARMACEUTICALS Inc.**
3650 Gilmore Way
Burnaby, British Columbia V5G 4W8, CA

72 Inventor/es: **Kamboj, Rajender y**
Kodumuru, Vishnumurthy

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 840 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina para inhibición de estearoil-coa-desaturasa humana

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona inhibidores de estearoil-CoA desaturasa para tratar y/o prevenir diversas enfermedades humanas, incluyendo las mediadas por las enzimas estearoil-CoA desaturasa (SCD), preferiblemente SCD1, especialmente enfermedades relacionadas con niveles lipídicos elevados, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y síndromes metabólicos.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enzimas de acil desaturasa catalizan la formación de dobles enlaces en ácidos grasos derivados bien sea de las fuentes de la dieta o de síntesis *de novo* en el hígado. Los mamíferos sintetizan al menos tres desaturasas de ácidos grasos de diferente especificidad de longitud de cadena que catalizan la adición de dobles enlaces a las posiciones delta-9, delta-6 y delta-5. Las estearoil-CoA desaturasa (SCDs) introducen un doble enlace en la posición C9-C10 de los ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), los cuales se
15 convierten en palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos grasos monoinsaturados resultantes son sustratos para la incorporación en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol.

- Se ha clonado cierto número de genes de SCD de los mamíferos. Por ejemplo, se han clonado genes de rata (SCD1, SCD2) y cuatro genes SCD han sido aislados a partir de ratones (SCD1, 2, 3, y 4). Mientras que el papel bioquímico básico del SCD es bien conocido en ratas y ratones desde los años 70 (Jeffcoat, R. et al., Elsevier Science (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, RJ, Lipids (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290) ha sido solo
20 recientemente que se han implicado de forma directa en los procesos de enfermedades humanas.

- Un gen individual SCD, SCD1, ha sido caracterizado en humanos. El SCD1 se describe en Brownlie et al, solicitud de patente PCT publicada, W0 1162954. Un segundo isomorfo humano de SCD ha sido identificado recientemente, y puesto que presenta poca homología en secuencias con las isoformas de ratón o rata se ha denominado SCD5 o
25 hSCD5 humano (solicitud de patente publicada PCT, WO 02/26944).

- Hasta la fecha, no se conocen moléculas pequeñas de compuestos similares a fármacos que específicamente inhiban o modulan la actividad de SCD. Ciertos hidrocarburos de cadena larga han sido usados históricamente para estudiar la actividad del SCD. Ejemplos conocidos incluyen ácidos tiagrasos, ácidos grasos ciclopropenoides, y ciertos isómeros de ácido linoleico conjugados. Específicamente, el ácido linoleico conjugado cis-12, trans-10 se cree que inhiben la actividad de la enzima SCD y reduce la abundancia de SCD1 ARNm mientras que el ácido
30 linoleico conjugado cis-9, trans-11 no lo hace. Los ácidos grasos ciclopropenoides, tales como los encontrados en semillas de estércola y algodón, también son conocidos por inhibir la actividad de SCD. Por ejemplo el ácido estercúlico (ácido 8-(2-octil cilopropenil) octanoico) y el ácido malvático (ácido 7-(2-octil ciclopropenil) heptanoico) son derivados C18 y C16 de los ácidos grasos de esterculoilo y malvaloilo, respectivamente, teniendo anillos
35 ciclopropeno en su posición C9-C10. Se cree que estos agentes inhiben la actividad enzimática de SCD por interacción directa con la enzima, inhibiendo así la desaturación delta-9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad de SCD incluyen ácidos tiagrasos, tales como el ácido 9-tiaestearico (también llamado ácido 8-nonil tiooctanoico), y otros ácidos grasos con una unidad estructural sulfoxi.

- Estos moduladores conocidos de la actividad de la delta-9 desaturasa no son útiles para tratar las enfermedades y trastornos relacionados con la entidad biológica de SCD1. Ninguno de los compuestos inhibidores de SCD son selectivos para SCD o las delta-9 desaturasas, puesto que también inhiben otras desaturasas y enzimas. Los ácidos tiagrasos, los ácidos linoleicos conjugados y los ácidos grasos de ciclopropeno (ácido malvático y ácido estercúlico) no son dúctiles tampoco en dosis fisiológicamente razonables, ni son inhibidores específicos de la actividad biológica de SCD1, puesto que más bien demuestra inhibición cruzada de otras desaturasas, en particular las desaturasas
40 delta-5 y delta-6 por parte de los ácidos graso de ciclopropeno.

- La ausencia de inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad enzimática de SCD es una desilusión científica y médica mayor puesto que ahora hay evidencia que indica que la actividad de SCD está implicada de forma directa en procesos de enfermedades humanas comunes: véase, por ejemplo, Attle, A.D. et al., "Relationship between stearoil-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", J. Lipid Res. (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. et al., "Role for stearoil-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", Science (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. et al., "Loss of stearoil-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.
50

5 La presente invención resuelve este problema presentando nuevas clases de compuestos que son útiles en la modulación de la actividad de SCD y en la regulación de los niveles de los lípidos, especialmente los niveles de lípido en plasma, que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por SCD tales como enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de los lípidos, especialmente enfermedades relacionadas con los niveles elevados de lípidos, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y síndromes metabólicos.

La WO 2005/011654 se relaciona con derivados de piridina que modulan la actividad de la esteroil-CoA desaturasa.

La WO 2005/011655 se relaciona con derivados de piridazina que modulan la actividad de la esteroil-CoA desaturasa.

La WO 2005/011656 describe derivados de piridina que modulan la actividad de la esteroil-CoA desaturasa.

10 La WO 2005/011657 describe derivados de piperazina que modulan la actividad de esteroil-CoA desaturasa.

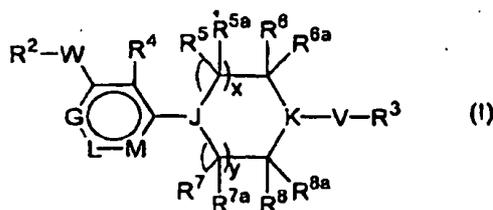
Resumen de la invención

El objetivo de la presente invención se resuelve sobre la base de las reivindicaciones 1 a 11.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que modulan la actividad de la esteroil-CoA desaturasa.

15 También se abarcan las composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 1:



donde:

x e y son cada uno independientemente 0,1, 2 o 3;

20 G es -N= o -C(R4)=;

J y K son cada uno independientemente N o C(R10);

L y M son cada uno independientemente -N= o -C(R4)=, provisto que L y M no pueden ser ambos -C(R4)= cuando G es -C(R4)

= y provisto que L y M no pueden ser ambos -N= cuando G es -N=;

25 V es un enlace directo, -N(R1)-, -N(R1)C(O)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R1)-, -S(O)p- (donde p es 0, 1 o 2)

-S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2);

W es un enlace directo, -N(R1)C(O)-, -C(O)N(R1)-, -OC(O)N(R1)-, -N(R1)C(O)N(R1)-, -O-, -N(R1)-, -S(O)t- (donde t es 0,

30 1 o 2), -N(R1)S(O)p- (donde p es 1 o 2), -S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2), -C(O)-, -OS(O)2N(R1)-, -OC(O)-, -C(O)

O-, o -N(R1)C(O)O- ;

cada R1 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-12hidroxialquilo, C4-C12cicloalquilalquilo y C7-C19aralquilo;

R2 se selecciona del grupo consistente de C1-C12alquilo, C2-C12alqueno, C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialqueno, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo, y C3-C12heteroarilalquilo;

o R2 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente del grupo consistente de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro; R3 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12alqueno, C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialqueno, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C18aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo y C3-C12heteroarilalquilo;

o R3 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente del grupo consistente de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro; cada R4 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo, C1-C12alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro o -N(R9)2;

o dos grupos R4 adyacentes, junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un sistema de anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;

o R5 y R5a juntos, R8 y R8a juntos, o R7 and R7a juntos, o R8 y R6a son juntos un grupo oxo, provisto que cuando V es -C(O)-, R6 y R6a juntos o R8 y R8a juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes R5, R5a, R8, R8a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo; o uno de R5, R5a, R6 y R6a junto con uno de R7, R7a, R8 y R8a forma un enlace directo o un puente alquileo, mientras que los restantes R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8, y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;

cada R9 se selecciona independientemente de hidrógeno o C1-C6alquilo; y

R10 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo o C1-C12alcoxi;

como un estereoisómero, enantiómero o tautómero, de los mismos, como una mezcla de estereoisómeros, como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o derivados acetato, formiato y benzoato de alcohol o grupos funcionales amina de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar enfermedades o condiciones mediadas por SCD en un mamífero, preferiblemente en un humano, donde los métodos comprenden administrar al mamífero que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió más arriba.

En otro aspecto, la invención proporciona compuesto o composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de una enfermedad o condición relacionada con la actividad biológica de SCD tal como las enfermedades abarcadas por trastornos cardiovasculares y/o síndromes metabólicos (incluyendo dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad).

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una enfermedad o condición relacionada con niveles elevados de lípidos, tales como niveles de lípidos en el plasma, especialmente niveles elevados de triglicéridos o colesterol, en un paciente afligido con tales niveles elevados, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una composición tal como se describe aquí. La presente invención también se relaciona con compuestos novedosos que tienen capacidad terapéutica para reducir los niveles de lípidos en un animal, especialmente los niveles de triglicéridos y colesterol.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención tal como se definió más arriba, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y trastornos del metabolismo de los lípidos, cuando se administran a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, tal como triglicéridos o colesterol

elevados en el plasma, antes de la administración de dicho compuesto y dicho compuesto está presente en una cantidad efectiva para reducir dicho nivel de lípidos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

5 Ciertos grupos químicos nombrados aquí son precedidos por una anotación corta indicando el número total de átomos de carbono que se van a encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo; C₇-C₁₂ alquilo describe un grupo alquilo tal como se define más abajo, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y C₄-C₁₂ cicloalquilalquilo describe un grupo cicloalquilalquilo, tal como se define más abajo, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que puedan
10 existir en sustituyentes del grupo descrito.

De acuerdo con lo anterior, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, a menos de que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Metoxi" se refiere al radical -OCH₃

"Ciano" se refiere al radical -CN.

15 "Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF₃.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Dioxo" se refiere al sustituyente =S.

20 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono y que esta enlazada al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propil), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butil). A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, un grupo alquilo puede estar
25 opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, aloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR₁₄, -OC(O)-R₁₄, -N(R₁₄)₂, -C(O)R₁₄, -(O)OR₁₄, -C(O)N(R₁₄)₂, -N(R₁₄)C(O)OR₁₈, -N(R₁₄)C(O)R₁₆, -N(R₁₄)(S(O)tR₁₆) (donde t es 1 to 2), -S(O)tOR₁₆ (donde t es 1 to 2), -S(O)tR₁₆ (donde t es 0 to 2), y -S(O)tN(R₁₄)₂ (donde t es 1 to 2) donde cada R₁₄ es independientemente
30 hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo o haloalquilo), aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R₁₆ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcoalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

"C₁-C₃alquilo" se refiere a un radical alquilo como se define más arriba que contiene de uno a tres átomos de carbono. El radical C₁-C₃ alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

35 "C₁-C₆alquilo" se refiere a un radical alquilo como se define más arriba que contiene de uno a seis átomos de carbono. El radical C₁-C₆alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"C₁-C₁₂alquilo" se refiere a un radical alquilo como se define más arriba que contiene de uno a doce átomos de carbono. El radical C₁-C₁₂alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

40 "C₂-C₆alquilo" se refiere a un radical alquilo como se define más arriba que contiene dos a seis átomos de carbono. El radical C₂-C₆alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"C₃-C₆alquilo" se refiere a un radical alquilo como se define más arriba que contiene tres a seis átomos de carbono. El radical C₃-C₆alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"C₃-C₁₂alquilo" se refiere a un radical alquilo como se define más arriba que contiene tres a doce átomos de carbono. El radical C₃-C₁₂alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"C6-C12alquilo" se refiere a un radical alquilo como se define más arriba que contiene seis a doce átomos de carbono. El radical C6-C12alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"C7-C12alquilo" se refiere a un radical alquilo como se define más arriba que contiene siete a doce átomos de carbono. El radical C1-C12alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alqueno" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburos recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-eno, but-1-eno, pent-1-eno, penta-1,4-dieno. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR14, -OC(O)-R14, -N(R14)2, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)2, -N(R14)C(O)OR16, -N(R14)C(O)R18, -N(R14)(S(O)2R16) (donde t es 1 to 2), -S(O)tOR16 (donde t es 1 to 2), -S(O)tR16 (donde t es 0 to 2), y -S(O)tN(R14)2 (donde t es 1 to 2) donde cada R14 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R18 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

"C₃-C₁₂ alqueno" se refiere a un radical alqueno tal como se define más arriba que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. El radical C₃ - C₁₂ puede estar sustituido opcionalmente tal como se define para un grupo alqueno.

"C₂-C₁₂ alqueno" se refiere a un radical alqueno tal como se define más arriba que contiene de 2 a 12 átomos de carbono. El radical C₂-C₁₂ alqueno puede estar opcionalmente sustituido tal como se define más arriba por un grupo alqueno. "Alqueno" y "cadena de alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada divalente, que enlaza al resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, teniendo preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metileno etileno propileno n-butileno. La cadena alqueno puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono entre La cadena o a través de dos carbonos dentro de La cadena. La cadena alqueno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR14, -OC(O)-R14, -N(R14)2, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)2, -N(R14)C(O)OR16, -N(R14)C(O)R16, -N(R14)(S(O)tR16) (donde t es 1 to 2), -S(O)tOR16 (donde t es 1 to 2), -S(O)tR18 (donde t es 0 to 2), y -S(O)tN(R14)2 (donde t es 1 to 2) donde cada R14 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo o haloalquilo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R18 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido al menos que se indique otra cosa.

"Alqueno" y "cadena de alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalente recta o ramificada que enlaza al resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, etileno, propileno, n-butileno. La cadena de alqueno esta enlazada al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alqueno al resto de la molécula y el grupo radical pueden ser a través de un carbono o de cualquiera dos átomos dentro de la cadena. La cadena de alqueno puede estar sustituida opcionalmente por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR14, -OC(O)-R14, -N(R14)2, -C(O)R14, -C(O)OR14, -C(O)N(R14)2, -N(R14)C(O)OR18, -N(R14)C(O)R16, -N(R14)(S(O)tR16) (donde t es 1 to 2),

-S(O)tOR16 (donde t es 1 to 2), -S(O)tR16 (donde t es 0 to 2), y -S(O)tN(R14)2 (donde t es 1 to 2) donde cada R14 es Independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo o haloalquilo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R16 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Puente de alqueno" se refiere a un puente de hidrocarburo divalente recto o ramificado, que une dos carbonos diferentes de la misma estructura de anillo, consistiendo únicamente de carbono e hidrógeno, y que no contiene insaturación y que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, teniendo preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno. El puente de alqueno puede enlazar cualquier dos átomos de carbono dentro de la estructura de anillo.

- “Alcoxi” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba. La parte alquilo del radical alcoxi puede estar sustituida opcionalmente tal como se definió más arriba para un radical alquilo.
- 5 “C₁-C₆ alcoxi” se refiere a un radical alcoxi tal como se definió más arriba que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La parte alquilo del radical C₁-C₆ alcoxi puede sustituirse opcionalmente tal como se define más arriba para un grupo alquilo.
- “C₁-C₁₂ alcoxi” se refiere a un radical alcoxi tal como se define más arriba que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical C₁-C₁₂ alcoxi puede estar sustituida opcionalmente como se define más arriba para un grupo alquilo.
- 10 “C₃-C₁₂alcoxi” se refiere a un radical alcoxi como se define más arriba que contiene tres a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical C₃-C₁₂alcoxi puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- “Alcoxialquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define más arriba. El átomo de oxígeno puede estar enlazado a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 15 “C₂-C₁₂alcoxialquilo” se refiere a un radical alcoxialquilo como se define más arriba que contiene dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical C₂-C₁₂alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- “C₃alcoxialquilo” se refiere a un alcoxiradical alquilo como se define más arriba que contiene tres átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical C₃alcoxiradical alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 20 “C₃-C₁₂alcoxialquilo” se refiere a un alcoxiradical alquilo como se define más arriba que contiene tres a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical C₃-C₁₂alcoxiradical alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- “Alquilsulfonilo” se refiere a un radical de la fórmula $-S(O)_2R_a$ donde R_a es un grupo alquilo como se define más arriba. La parte alquilo del radical alquilsulfonilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 25 “C₁-C₆alquilsulfonilo” se refiere a un radical alquilsulfonilo como se define más arriba y que tiene uno a seis átomos de carbono. El grupo radical C₁-C₆alquilsulfonilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo alquilsulfonilo.
- 30 “Ariilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico que consiste solamente de hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, donde el sistema de anillo puede estar parcial o totalmente saturado. Grupos arilo groups incluyen, pero no se limitan a grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, el término “arilo” o el prefijo “ar-” (tal como en “aralquilo”) pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N$
- 35 $(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)(R^{16}))_t$ (donde t es 1 to 2), $-R^{15}S-S(O),OR^{16}$ (donde t es 1 to 2), $-R^{15}-S(O)_t(R^{16})_t$ (donde t es 0 to 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 to 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido.
- 40 “Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba y R_b es uno o más radicales arilo como se define más arriba, e.g., bencilo, difenilmetilo. La parte arilo del radical aralquilo puede estar sustituido opcionalmente como se describe más arriba para un grupo arilo. La parte alquilo del radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 45
- 50

- "C₇-C₁₂aralquilo" se refiere a un grupo aralquilo como se define más arriba que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte arilo del radical C₇-C₁₂aralquilo puede estar sustituida opcionalmente como se describe más arriba para un grupo arilo. La parte alquilo del radical C₇-C₁₂aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 5 "C₇-C₁₉aralquilo" se refiere a un grupo aralquilo como se define más arriba que contiene siete a diecinueve átomos de carbono. La parte arilo del radical C₇-C₁₉aralquilo puede estar sustituida opcionalmente como se describe más arriba para un grupo arilo. La parte alquilo del radical C₇-C₁₉aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 10 "C₁₃-C₁₉aralquilo" se refiere a un grupo aralquilo como se define más arriba que contiene trece a diecinueve átomos de carbono. La parte arilo del radical C₁₃-C₁₉aralquilo puede estar sustituida opcionalmente como se describe más arriba para un grupo arilo. La parte alquilo del radical C₁₃-C₁₉aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 15 "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_cR_b donde R_c es un radical alquenilo como se define más arriba y R_b es uno o más radicales arilo como se define más arriba, que puede estar opcionalmente sustituido como se describe más arriba. La parte arilo del radical aralquenilo puede estar sustituida opcionalmente como se describe más arriba para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo alquenilo.
- "Arioxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_b donde R_b es un grupo arilo como se define más arriba. La parte arilo del radical arioxi puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba.
- 20 "Aril-C₁-C₆alquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_h-R_i donde R_h es un radical alquilo no ramificado que tiene uno a seis carbonos y R_i es un grupo arilo enlazado al carbono terminal del radical alquilo.
- "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable no aromático que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y que es saturado e insaturado y está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalililo. A menos que específicamente se establezca otra cosa en la especificación, el término "cicloalquilo" pretende incluir radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁶-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (donde t es 1 to 2), -R¹⁹-S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 to 2), -R¹⁶-S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 to 2), y -R¹⁶-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 to 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno recta o ramificada; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido.
- 25 "C³-C⁶cicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo como se define más arriba y que tiene tres a seis átomos de carbono. El radical C³-C⁶cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo cicloalquilo.
- 30 "C³-C¹²cicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo como se define más arriba y que tiene tres a doce átomos de carbono. El radical C³-C¹²cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo cicloalquilo.
- 35 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_d donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba y R_d es un radical cicloalquilo como se define más arriba. El radical Cicloalquilalquilo parte del radical Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un radical cicloalquilo. La parte alquilo del radical Cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un radical alquilo.
- 45 "C⁴-C¹²cicloalquilalquilo" se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se define más arriba y que tiene cuatro a doce átomos de carbono. El radical C⁴-C¹²cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo cicloalquilo.
- 50 "Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o iodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define más arriba, que es sustituido por uno o más radicales halo, como se define más arriba, e.g., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte alquilo del haloradical alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió más arriba por un grupo alquilo.

5 "Haloalqueno" se refiere a un alqueno radical, como se define más arriba, que es sustituido por uno o más radicales halo, como se define más arriba, e.g., 2-bromoetenilo, 3-bromoprop-1-eno. The alqueno parte del haloalqueno radical puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.

10 "Heterociclo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estables que consiste de átomos de carbono y de 1 a 5 átomos seleccionados del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Para propósitos de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o con puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono y azufre en el radical heterociclilo pueden ser opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede ser parcial o totalmente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se define más arriba que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)tR^{16})$ (donde t es 1 to 2), $-R^{15}-S(O)tOR^{16}$ (donde t es 1 to 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 to 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 to 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilo o alqueno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido.

30 " C^3-C^{12} heterociclilo" se refiere a un heterociclilo radical como se define más arriba y que tiene tres a doce carbonos. El radical C^3-C^{12} heterociclilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba por un grupo heterociclilo.

35 "Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba y R_e es radical heterociclilo como se define más arriba, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene un nitrógeno, el heterociclilo puede estar enlazado al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo. La parte heterociclilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba por un grupo heterociclilo.

40 " C^3-C^{12} heterocicilalquilo" se refiere a un heterocicilalquilo radical como se define más arriba y que tiene tres a doce carbonos. El radical C^3-C^{12} heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo heterocicilalquilo.

45 "Heteroarilo" se refiere a un radical de anillo aromático de 5 a 8 miembros que consiste de átomos de carbono y from uno to cinco heteroatoms seleccionado del grupo consistente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Para propósitos de esta invención, radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, los cuales pueden incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono y azufre en el radical pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos incluyen azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, 4benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, fenazino, phenotiazino, phenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo. A menos que se establezca otra cosa específicamente en la especificación, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se define más arriba que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-$

- 5 N(R14)C(O)OR16, -R15-N(R14)C(O)R16, -R15-N(R14)(S(O)tR16) (donde t es 1 to 2), -R15-S(O)tOR16 (donde t es 1 to 2), -R15-S(O)tR16 (donde t es 0 to 2), y -R15-S(O)tN(R14)2 (donde t es 1 to 2) donde cada R14 es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R15 es independientemente un enlace directo o una cadena alquileo o alquenileno recta o ramificada; y cada R16 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los anteriores sustituyentes es no sustituido.
- 10 "C1-C12heteroarilo" se refiere a un heteroarilo radical como se define más arriba y que tiene uno a doce átomos de carbono. El radical C1-C12 grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo heteroarilo.
- "C5-C12heteroarilo" se refiere a un heteroarilo radical como se define más arriba y que tiene cinco a doce átomos de carbono. El radical C5-C12 grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo heteroarilo.
- 15 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -RaRf donde Ra es un radical alquilo como se define más arriba y Rf es un radical heteroarilo como se define más arriba. La parte heteroarilo del radicalheteroaril alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba por un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radicalheteroaril alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 20 "C3-C12 heteroarilalquilo" se refiere a un radical heteroaril alquilo como se define más arriba y que tiene tres a doce átomos de carbono. El radical grupo C3-C12 heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba por un grupo heteroarilalquilo.
- 25 "Heteroarilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -RdRf donde Rd es a radical cicloalquilo como se define más arriba y Rf es a heteroarilo radical como se define más arriba. El radical cicloalquilo parte del radical heteroarilciclo alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba por un grupo cicloalquilo. El heteroarilo parte del radical heteroarilciclo alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo heteroarilo.
- "Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -RbRf donde Rb es un radical alquenilo como se define más arriba y Rf es un radical heteroarilo como se define más arriba. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba por un grupo heteroarilo. La parte alquenilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba por un grupo alquenilo.
- 30 "Hidroxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula -Ra-OH donde Ra es un radical alquilo como se define más arriba. El grupo hidroxilo puede estar enlazado al radical alquilo en cualquier carbono dentro del radical alquilo. La parte alquilo del grupo hidroxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 35 "C2-C12hidroxialquilo" se refiere a un radical hidroxilo alquilo como se define más arriba que contiene dos a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical C2-C12hidroxiradical alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- "3-C12hidroxialquilo" se refiere a un radical hidroxilo alquilo como se define más arriba que contiene tres a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical C3-C12hidroxiradical alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 40 "C7-C12hidroxialquilo" se refiere a un hidroxiradical alquilo como se define más arriba que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical C7-C12 hidroxilo alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió más arriba por un grupo alquilo.
- 45 "Hidroxialquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -Rc-OH donde Rc es un radical alquenilo como se define más arriba. El grupo hidroxilo puede estar enlazado al alquenilo radical en cualquier carbono dentro del radical alquenilo. La parte alquenilo del grupo hidroxialquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo alquenilo.
- "C2-C12hidroxialquenilo" se refiere a un radical hidroxialquenilo como se define más arriba que contiene dos a doce átomos de carbono. La parte alquenilo del radical C2-C12 hidroxialquenilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba por un grupo un alquenilo.

"C3-C12hidroxialquenilo" se refiere a un radical hidroxialquenilo como se define más arriba que contiene tres a doce átomos de carbono. La parte alquenilo del radical C3-C12 hidroxialquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo alquenilo.

5 "Hidroxil-C1-C6-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula -Rh-OH donde Rh es un radical alquilo no ramificado que tiene uno a seis carbonos y el radical hidroxilo está enlazado al carbono terminal.

"Trihaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define más arriba, que está sustituido por tres radicales halo, como se define más arriba, e.g., trifluorometilo. La parte alquilo del radical trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba por un grupo alquilo.

10 "C1-C6trihaloalquilo" se refiere a un radical trihaloalquilo como se define más arriba y que tiene uno a seis átomos de carbono. El radical C1-C6 trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo trihaloalquilo.

"Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -ORg donde Rg es un grupo trihaloalquilo como se define más arriba. La parte trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba por un grupo trihaloalquilo.

15 "C1-C6trihaloalcoxi" se refiere a un radical trihaloalcoxi como se define más arriba y que tiene uno a seis átomos de carbono. El radical C1-C6trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba por un grupo trihaloalcoxi.

20 Una "estructura de anillos múltiples" se refiere a un sistema de anillos multicíclicos que comprende de 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se definió más arriba. Cada cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido como se definió más arriba con un grupo cicloalquilo. Cada arilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba con un grupo arilo. Cada heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido como se definió más arriba con un grupo heterocíclico. Cada heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente como se definió más arriba con un grupo heteroarilo. Los anillos pueden estar unidos uno a otro a través de puentes directos o algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro. Ejemplos incluyen un radical cicloalquilo sustituido con un grupo arilo; un grupo cicloalquilo sustituido por un grupo arilo, el cual, a su vez es sustituido con otro grupo arilo; y así sucesivamente.

30 "Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que así lo requiere, pero se convierte en vivo en un compuesto activo de la invención. Los profármacos son típicamente transformados de forma rápida en vivo para producir el compuesto original de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco ofrece frecuentemente ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo de un mamífero (véase, Bundgar, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

35 Se proporciona una discusión sobre profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol.14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press. 1987, las cuales se incorporan aquí en su totalidad como referencia.

40 El término "profármaco" también está previsto que incluya cualquier vehículo enlazado de forma covalente que libere el compuesto activo de la invención en vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto o mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención puede prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal forma que las modificaciones sean escindidas bien en una manipulación rutinaria o en vivo, hasta el compuesto original de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto está enlazado con cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención es administrado a un sujeto mamífero, se escinde para formar un hidróxido libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos de la invención.

45 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y una formulación en un agente terapéutico eficaz.

50 "Mamífero" incluye humanos y animales domésticos tales como gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento de circunstancias descrito subsecuentemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos donde dicho evento circunstancia ocurre y casos en los cuales no. Por ejemplo, “arilos opcionalmente sustituidos” significa que el radical arilo puede o no ser sustituido y que la descripción incluye tanto los radicales arilos sustituidos como los radicales arilo que no tienen sustitución.

5 “Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente de deslizamiento, agente de endulzamiento, diluyente, preservativo, pigmento/colorante, potenciador de sabor, surfactante, agente de humectación, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsificante que ha sido aprobado por la United States Food y Drug Administration, aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

10 “Sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de adición tanto ácidas como básicas.

“Sal de adición acida farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente ni de ninguna otra forma, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitándose a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como, pero no limitándose a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbonico, ácido sinalico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2 disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido formico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucotónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutámico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, ácido maléico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido nafatalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido oótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-amino salicílico, ácido sebáico, ácido estearico, ácido succínico, ácido tartarico, ácido tiocianico, ácido p-tolueno sulfonico, ácido trifluoroacético, ácido endecilenico.

“Sal de adición básica farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente ni de ninguna otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de las bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio. Sales inorgánicas preferidas son sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciohexilamina, lisina, argininina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglutamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, n-etilpiperidina, resinas de poliamina. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciohexano, diciohexilamina, colina y cafeína.

Frecuentemente las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se utiliza aquí, el término “solvato”, se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas del solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el solvente puede ser un solvente orgánico. Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato, incluyendo monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sexquihidrato, trihidrato y tetrahidrato así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser un solvato verdadero, mientras que en otros casos el compuesto de la invención puede simplemente retener agua adventicia o sea una mezcla de agua más algún solvente adventicio. Una “composición farmacéutica” se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en el arte para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

50 “Cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un humano, es suficiente para efectuar un tratamiento, como se definió más arriba, de una enfermedad o condición mediadas por SCD en el mamífero, preferiblemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una “cantidad terapéuticamente efectiva” variara dependiendo del compuesto, la condición y su severidad, y la edad del mamífero que va a ser tratado, pero puede ser recriminada de forma rutinaria por una persona de experiencia ordinaria en la técnica que tenga en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación. “Tratar” o “tratamiento” tal como se utiliza aquí cubre el tratamiento de la

enfermedad o condición de interés en un mamífero, preferiblemente un humano, que tiene la enfermedad o trastorno de interés, e incluye:

(i) evitar que la enfermedad o condición ocurra en un mamífero, en particular, cuando el mamífero está predispuesto a la condición pero no ha sido todavía diagnosticado acerca de la misma;

5 (ii) inhibir la enfermedad o condición, esto es, detener su desarrollo; o

(iii) aliviar la enfermedad o condición, esto es, causando la regresión de la enfermedad o condición.

Tal como se utilizan aquí, los términos "enfermedad" y "condición" pueden ser utilizados de forma intercambiable o pueden ser diferentes en cuanto a que la enfermedad o condición en particular pueda no tener un agente causante conocido (de manera que la etiología no ha sido todavía definida) y por lo tanto no se reconoce como una enfermedad sino solamente como una condición o síndrome no deseable, donde uno o menos conjuntos específicos de síntomas han sido identificados por los médicos.

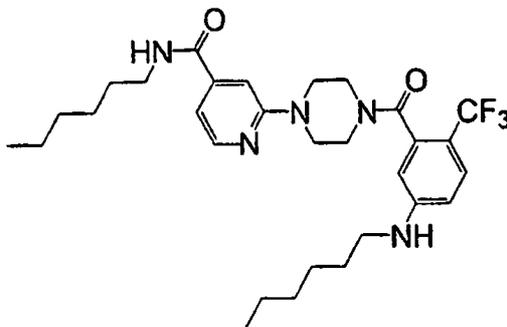
Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) – o (S)- o, como (D)- o (L) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) – y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando síntonos quirales o reactivos quirales, o resueltos utilizando técnicas convencionales, tales como HPLC utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se entenderá que los compuestos incluyen tanto los isómeros geométricos E como Z. De la misma forma, también se entiende que todas las formas tautoméricas están incluidas.

Un "estereoisomero" se refiere a un compuesto hecho de los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluyen "enantiómeros" los cuales se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superimponibles una de otra.

Un "tautomero" se refiere a un desplazamiento de un proton de un átomo o molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

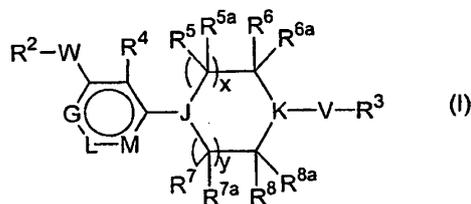
El protocolo de denominación química y los diagramas estructurales utilizados aquí emplean y se basan en los rasgos de denominación química utilizado por Chemdraw versión 7.0.1 (disponible en CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Para nombres químicos complejos empleados aquí, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al cual se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende un esqueleto etilo con un sustituyente ciclopropilo. En diagrama de estructuras químicas, todos los enlaces son identificados, excepto para algunos átomos de carbono de los que se asumen están enlazados a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) donde x y y son 1, G es –C(H)=, L es –C(H)=, M es –N=, J y K son ambos N, V es –C(O)-, W es –N(H)C(O)-, R⁴ es hidrógeno, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} son cada uno hidrógeno, R2 es n-hexil y R3 es 2-trifluorometil-5-(n-hexil)aminofenil, por ejemplo, un compuesto con la siguiente fórmula:



Se denomina aquí como N-hexil-2-[4-(5-hexilamino-2-trifluorometilbenzoyl)piperazine-1-yl]isonicotinamida.

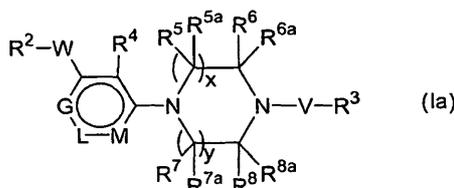
Ciertos grupos radicales de los compuestos de la invención se representan aquí como uniones entre dos partes de los compuestos de la invención. Por ejemplo, en la siguiente fórmula (I)



- 5 W se describe, por ejemplo, como $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, o $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; y V se describe como $-C(O)-$ o $-C(S)-$. Esta descripción pretende describir un grupo W unido al grupo R^2 como sigue: $R^2-N(R^1)C(O)-$, $R^2-C(O)N(R^1)-$, o $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ e intentan describir un grupo V unido al grupo R^3 como sigue: $-C(O)-R^3$, o $-C(S)-R^3$. En otras palabras, la descripción de los grupos enlazantes W y V deben ser leídos de izquierda a derecha a la vista de la fórmula (I) tal como se definió más arriba.

Realizaciones de la invención

- 10 De los compuestos de la fórmula (I) tal como se definieron más arriba en el resumen de la invención, una realización es los compuestos de fórmula (I) donde J y K son ambos N, esto es compuestos de fórmula (Ia):



- De este grupo de compuestos, un subgrupo de compuestos son aquellos compuestos donde x e y son cada uno independientemente 0 o 1; G es $-N=$ o $-C(R^4)=$; J y K son cada uno independientemente N o C(R10); L y M son cada uno independientemente $-N=$ o $-C(R^4)=$, provisto que L y M no pueden ser ambos $-C(R^4)=$ cuando G es $-C(R^4)=$ y provisto que L y M no pueden ser ambos $-N=$ cuando G es $-N=$; V es un enlace directo, $-N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)p-$ (donde p es 1 o 2) o $-S(O)pN(R^1)-$ (donde p es 1 o 2); W es un enlace directo, $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)t-$ (donde t es 0, 1 o 2), $-N(R^1)S(O)p-$ (donde p es 1 o 2), $-S(O)pN(R^1)-$ (donde p es 1 o 2), $-C(O)-$, $-OS(O)2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^1)C(O)O-$ o $-C(R^1)2-$; cada R1 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12hidroxialquilo, C4-C12cicloalquilalquilo y C7-C19aralquilo; R2 se selecciona del grupo consistente de C1-C,2alquilo, C2-C12alqueno, C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialqueno, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo, y C3-C12heteroarilalquilo; R3 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12alqueno, C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialqueno, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo y C3-C12heteroarilalquilo; cada R4 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo, C1-C12alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro o $-N(R^9)2$; R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo; y cada R9 se selecciona independientemente de hidrógeno o C1-C6alquilo.

De este subgrupo de compuestos, un conjunto de compuestos son aquellos compuestos donde W es $-N(R^1)C(O)-$ y V es $-C(O)-$.

- De este conjunto de compuestos, un subconjunto de compuestos son aquellos compuestos donde x e y son ambos 1; G es $-C(R^4)=$; R1 es hidrógeno o C1-C12alquilo; R3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, C1-C6alquilo, C1-C6trihaloalquilo, C1-C6trihaloalcoxi, C1-C6alquilsulfonilo, $-N(R^9)2$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)2N(R^9)$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, provisto que R3 es fenilo no sustituido con tienilo opcionalmente sustituido; R4 es hidrógeno; y cada R9 es hidrógeno o C1-C9alquilo.

- Realizaciones específicas de este subconjunto de compuestos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos:

N-Hexil-2-[4-(5-hexilamino-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]isonicotinamida:

2-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-N-hexilisonicotinamida;

5-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-N-pentilnicotinamida: y

5-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-N-hexilnicotinamida

5 Del conjunto de compuestos definidos más arriba, otros subconjunto de compuestos son aquellos compuestos donde x e y son ambos 1; C7-C12hidroxialquenoil, C7-C12cicloalquilo, C7-C12cicloalquilalquilo, C7-C9aralquilo, C3-C12heterocicliclilalquilo, o C3-C12heteroarilalquilo; y R4 es hidrógeno. Realizaciones específicas de este subconjunto de compuestos incluyen, pero no se limitan a, N-(3-Ciclopropilpropil)-2-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil) piperazin-1-il] isonicotinamida.

10 La divulgación de como preparar y utilizar los compuestos de la invención, tal como se definen mas arriba y en el resumen de la invención, se divulgan aquí en los esquemas de reacción, preparaciones y ejemplos mostrados más abajo.

15 En una realización, los métodos de la invención están dirigidos hacia compuestos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por estearoil-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCO (hSCD humana), preferiblemente enfermedades, relacionadas con la dislipidemia y trastornos del metabolismo de los lípidos, y especialmente una enfermedades, relacionadas con niveles de lípidos en plasma elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico por administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

20 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención. En una realización, la invención se relaciona con una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de los lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, tal como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración de dicho compuesto de la invención y el compuesto de la invención está presente en una cantidad efectiva para reducir dicho nivel de lípidos.

Utilidad y prueba de los compuestos de la invención

30 La presente invención se relaciona con compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para utilizar los compuestos y las composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por estearoil-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCD (hSCD) humana, preferiblemente enfermedades relacionadas con dislipidemia y desordenes del metabolismo de los lípidos, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles de lípidos elevados en plasma, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, mediante la administración a un paciente que requiere tal tratamiento de una cantidad efectiva de un agente modulador de SCD, especialmente inhibidor.

35 Los compuestos de la invención modulan, preferiblemente inhiben, la actividad de las enzimas SCD humanas, especialmente SCD 1 humana.

40 El valor general de los compuestos de la invención en la modulación, especialmente en la inhibición, de la actividad de SCD puede determinarse utilizando el ensayo descrito más abajo en el ejemplo 6. Alternativamente, el valor general de los compuestos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades puede establecerse en modelos animales estándar de la industria para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de la obesidad, diabetes o niveles elevados de triglicéridos y colesterol o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Tales modelos incluyen ratas obesas se Zucker fa/fa (dsiponibles de Harlan Sprague Dawley, Inc (Indianapolis, Indiana)), o las ratas gordas diabéticas de Zucker (ZDF/GmiCrl-fa/fa) (dsiponibles de Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)).

45 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de delta-9-desaturasa siendo útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos en humanos y otros organismos, incluyendo todas aquellas enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de una actividad biológica aberrante de la delta-9-desaturasa o que pueden mejorarse por la modulación de la actividad biológica de la delta-9-desaturasa.

Tal como se define aquí, una enfermedad o condición mediada por SCD incluye enfermedad o condición la cual es, o esta relacionada con, enfermedad cardiovascular, dislipidemia (incluyendo trastornos en los niveles de suero de

- 5 triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, índice de desaturación de ácidos grasos (por ejemplo, la relación de los ácidos grasos 18:1 / 18:0,0 u otros ácidos grasos, tal como se define en algún lugar aquí), colesterol y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol (incluyendo trastornos caracterizados por transporte reverso defectuoso del colesterol), hiperlipidemia combinada familiar, enfermedad de las arterias coronarias, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular (incluyendo pero no limitándose a ictus isquémico y ataque isquémico transiente (TIA)), enfermedad vascular periférica y retinopatía isquémica. En una realización preferida, los compuestos de la invención, en un paciente, incrementaran los niveles de HDL y/o disminuirán los niveles de triglicéridos y/o disminuirán los niveles de LDL o de colesterol diferente de HDL.
- 10 Una enfermedad o condición mediada por SCD también incluye síndrome metabólico (incluyendo dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricaemia, e hipercoagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (incluyendo obesidad, sobrepeso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, enfermedades relacionadas con el índice de masa corporal y la leptina. En una realización preferida, los compuestos de la invención se utilizaran para tratar diabetes mellitus y obesidad.
- 15 Tal como se utiliza aquí, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido utilizado para describir una condición que comprende combinaciones de diabetes tipo II, tolerancia impedida a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, cólicos abdominales incrementados, hipertrigliceridemia, bajo HDL, hiperuricaemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia.
- 20 Una enfermedad o condición mediada por SCD también incluyen hígado graso, esteatosis hepática, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso por embarazo, hepatitis inducida por fármacos, protoporfiria eritrohepática, trastornos por sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma y condiciones relacionadas con los mismos.
- 25 Una enfermedad o condición mediadas por SCD también incluyen una enfermedad o condición la cual es, o esta relacionada con hipertrigliceridemia primaria, o hipertrigliceridemia secundaria con otro trastorno o enfermedad, tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica familiar, deficiencia de la proteína lipasa, deficiencia de apolipoproteína (tal como deficiencia de ApoC II o deficiencia de ApoE), o hipertrigliceridemia de etiología no conocida o no especificada.
- 30 Una enfermedad o condición mediada por SCD también incluye un trastorno de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), o un trastorno de la piel, incluyendo pero no limitándose a eccema, acné, psoriasis, por formación o prevención de cicatrices queloides, enfermedades relacionadas con la producción o secreciones de membranas mucosas, tales, como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de ceras.
- 35 Una enfermedad o condición mediada por SCD también incluye inflamación, sinusitis, asma, pancreatitis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibrosis quística y síndrome premenstrual.
- Una enfermedad o condición medida por SCD también incluye una enfermedad o condición la cual es, o esta relacionada con cáncer, neoplasia, enfermedades malignas, metastasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas.
- 40 Una enfermedad o condición mediada por SCD también incluye una condición donde se desea un incremento de la masa corporal limpia o de la masa muscular limpia tal como es deseable en el potenciamiento del rendimiento a través de la formación de músculos. Las miopatías y miopatías de lípidos tales como deficiencias de carditinas palmitoil transferasa (CPT I o CPT II) también se incluyen aquí. Tales tratamientos son útiles en humanos y en la crianza de animales, incluyendo la administración para animales bovinos, porcinos o aves domésticos o cualquier otro animal para reducir la producción de triglicéridos y/o proveer productos cárnicos más limpios y/o animales más saludables.
- 45 Una enfermedad o condición mediada por SCD también incluye una enfermedad o condición la cual es, o está relacionada con enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, esclerosis múltiple, enfermedades del ojo, y trastornos inmunes.
- 50 Una enfermedad o condición mediada por SCD también incluye una enfermedad o condición la cual es, o está relacionada con, enfermedades virales o infecciones que incluyen todas virus de ARN de cadena positiva, coronavirus, virus SARS, virus corona asociados con SARS, togavirus, picomavirus, coxsackievirus, virus de la fiebre amarilla, flaviviridius, alfa virus (togaviridius), incluyendo el virus de la rubeola, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis equina occidental, virus de la encefalitis equina venezolana, virus sindbis, virus del bosque

5 Semliqui, virus de Chikungunya, virus O'nyong'nyong, virus del rio ross, virus de Mayaro, alfavirus, Astroviridae incluyendo astrovirus, astrovirus humano, caliciviridae incluyendo exantema vesicular del virus del cerdo, virus norwalk, calicivirus, calicivirus bovino, claicivirus de cerdo, hepatitis E; coronavirusidius incluyendo coronavirus, virus SARS, virus de la bronquitis infecciosa aviar, coronavirus bovino, coronavirus canino, virus de peritonitis infecciosa felina, coronavirus humano 299E, coronavirus humano OC43, virus de hepatitis murina, virus de diarrea epidémica porcina, virus de encefalomiелitis hemoaglutinante porcina, virus de gastroenteritis porcina trasmisible, coronavirus de rata, coronavirus de pavo, coronavirus de conejo, virus Berne, virus Breda; fraviviridae incluyendo virus de la hepatitis C, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis de San Luis, grupo del dengue, virus de la hepatitis G, virus de la encefalitis japonesa B, virus de la encefalitis del Valle de Murrai, virus de la encefalitis de los huesos gruesos de Europa central, virus de la encefalitis de los huesos gruesos del lejano oiente, virus del bosque de Kyasanur, virus de la enfermedad de Louping, virus de Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus Kumilinge, virus Absetarov anzalova, virus liheus, virus de encefalitis de Rocio, virus de Langat, pestivirus, diarrea viral bovina, virus del cólera del jabalí, grupo del rio Bravo, grupo Tyuleny, grupo Ntaya, grupo Uganda S, grupo Modoc; piconaviridos incluyendo virus de Coxsacque A, rinovirus, virus de hepatitis A, virus de encefalomiocarditis, mengovirus, virus ME, virus de polio humano I, Coxsacque B; potiviridos incluyendo potivirus, rinovirus, bimovirus. Adicionalmente puede ser una enfermedad o infección causada o relacionada con virus de hepatitis, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Infecciones virales tratables incluyen aquellas donde el virus emplea un intermedio de ARN como parte del ciclo replicador (hepatitis o HIV); adicionalmente puede ser una enfermedad o infección causada o relacionada con virus de cadena negativa de ARN tales como los virus de influenza y parainfluenza.

Los compuestos identificados en la presente especificación inhiben la desaturación de diversos ácidos grasos (tales como la desaturación C9-C10 del estaroil-CoA) la cual se logra mediante delta-9 desaturasas, tales como estearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1). Como tales estos compuestos inhiben la formación de diversos ácidos grasos y metabolitos corriente abajo de los mismos.

25 Esto puede llevar a una acumulación de estearoil-CoA o palmitoil CoA y otros precursores corriente arriba de diversos ácidos grasos; lo cual posiblemente da como resultado un circuito de retroalimentación negativo que produce un cambio global en el metabolismo de los ácidos grasos. Cualquiera de estas consecuencias puede ser al final responsable de un beneficio terapéutico global proporcionado por estos compuestos.

30 Típicamente, un agente terapéutico inhibidor de SCD satisfará alguno o todos los siguientes criterios. La disponibilidad oal debería estar en o por encima de 20%. La eficacia en el modelo animal es menor de aproximadamente 2mg/kg, 1 mg/kg o 0.5 mg/kg y la dosis humana objetivo esta entre 50 y 250 mg/70 kg, aunque las dosis por fuera de este rango pueden ser aceptables. ("mg/kg" significa miligramos de compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al cual esta siendo administrado). El índice terapéutico (o relación de dosis toxica frente a dosis terapéutica) debería ser superior a 100. La potencia (expresada por el valor IC₅₀) debe ser menor de 10 μM, preferiblemente por debajo de 1 μM, y lo más preferiblemente por debajo de 50 nM. El IC₅₀ ("concentración inhibidora-50%") es una medida de la cantidad de compuesto requerida para alcanzar 50% de inhibición de la actividad de las enzimas SCD, preferiblemente enzimas SCD de ratón o humanas, puede ser utilizado para establecer la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención en la inhibición de dicha actividad de SCD. Los compuestos de la invención demuestran un IC₅₀ en una prueba microsómica de 15 minutos de preferiblemente menos de 10 μM, menos de 5 μM, menos de 2.5 μm, menos de 1 μM, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM y lo más preferiblemente menos de 20 nM. El compuesto de la invención puede mostrar inhibición reversible (esto es, inhibición competitiva) y preferiblemente no inhibe otras proteínas enlazantes del hierro. La dosis requerida debería ser preferiblemente no más de aproximadamente 1 o 2 veces al día o las horas de las comidas.

45 La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de SCD fue lograda facilmente utilizando la enzima SCD y el procedimiento de prueba microsómica descrito en Brownlie et al, supra. Cuando se probaron en este ensayo, los compuestos de la invención tenían menos de 50% de actividad de SCD remanente a una concentración de 10 μM del compuesto de prueba, preferiblemente menos de 40% de actividad de SCD remanente a concentración de 10 μM del compuesto de prueba, más preferiblemente menos de 30% de actividad remanente de SCD a una concentración de 10 μM del compuesto de prueba, y aún más preferiblemente menos de 20% de actividad remanente de SCD a una concentración de 10 μM del compuesto de prueba, demostrando así que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la actividad del SCD.

55 Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de prueba y la SCD. Ciertos grupos R tienen a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis SAR es una de las herramientas que aquellos experimentados en la técnica emplean actualmente para identificar realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para uso con fines terapéuticos.

Otros métodos para probar los compuestos divulgados aquí también están fácilmente disponibles para los experimentados en la técnica. Así, además, dicho contacto puede llevarse a cabo en vivo. En una tal modalidad, dicho contacto en la etapa (a) se logra administrando dicho agente químico a un animal afligido con un trastorno relacionado con un triglicérido (TG)- o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y subsecuentemente por

5 detección de un cambio en el nivel en el plasma de los triglicéridos en dicho mamífero identificándose por lo tanto un agente terapéutico útil en el tratamiento de un trastorno relacionado con un triglicérido (TG) o con una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En tal realización, el animal puede ser humano, tal como un paciente humano afligido con tal trastorno y que requiere un tratamiento de dicho trastorno.

10 En realizaciones específicas de tales procesos en vivo, dicho cambio en la actividad de SCD 1 en dicho animal es un descenso en la actividad, preferiblemente donde dicho agente modulador de SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de una delta 5-desaturasa, delta-6 desaturasa o sintetasa de ácidos grasos.

15 Los sistemas modelos útiles para la evaluación de los compuestos pueden incluir el uso de microsomas de hígado, tales como hígado de ratón que han sido mantenidos con una dieta alta en carbohidratos o de donantes humanos, incluyendo personas que sufren de obesidad. Líneas celulares inmortalizadas, tales como HepG2 (de hígado humano), MCF-7 (de cáncer de seno humano) y 3T3-L1 (de adipositos de ratón) pueden utilizarse también en este caso. Líneas celulares primarias, tales como hepatocitos primarios de ratón también son útiles en la prueba de los compuestos de la invención. Cuando se utilizan animales completos, los ratones utilizados como una fuente de células hepatocíticas primarias también pueden utilizarse cuando los ratones hayan sido mantenidos con una dieta alta en carbohidratos para incrementar la actividad de SCD en los microsomas y/o para elevar los niveles de triglicéridos en el plasma (esto es, la relación 18:1 / 18: 0); alternativamente pueden utilizarse ratones con una dieta normal o ratones con niveles normales de triglicéridos. Los modelos de ratones que emplean ratones transgénicos diseñados para hipertrigliceridemia también están disponibles como en la base de datos del fenoma de ratones. También son útiles los conejos y hamsters como modelos animales, especialmente los que expresan CETP (proteína de transferencia de colesterol esteres).

25 Otro método adecuado para determinar la eficacia in vivo de los compuestos de la invención es medir indirectamente su impacto sobre la inhibición de la enzima SCD midiendo el índice de desaturación de un sujeto después de la administración del compuesto. El "índice de desaturación" tal como se emplea en esta especificación indica la relación del producto sobre el sustrato para la enzima de SCD medida a partir de una muestra de tejido dada. Puede calcularse utilizando tres ecuaciones diferentes 18:1n-9 /18:0 (ácido oleico sobre ácido esteárico); 17:1n-7 / 16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico); y/o 16:1n-7 . + 18:1n-7 / 18:0 (midiendo todos los productos de reacción de la desaturación de 16:0 sobre sustrato 16:0). El índice de desaturación se mide primariamente en triglicéridos del hígado a plasma, pero también puede medirse en otras fracciones lipídicas seleccionadas a partir de una variedad de tejidos. El índice de desaturación, hablando en general, es una herramienta para el perfil de lípidos del plasma.

35 Un cierto número de enfermedades y trastornos humanos son el resultado de la actividad biológica aberrante de la SCD1 y puede mejorarse por modulación de la actividad biológica de la SCD1 utilizando los agentes terapéuticos de la invención.

40 La inhibición de la expresión de SCD también puede afectar la composición en ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana, así como la producción o niveles de triglicéridos y ésteres de colesterol. La composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos finalmente determina la fluidez de la membrana, mientras que los efectos sobre la composición de los triglicéridos y los ésteres de colesterol pueden afectar el metabolismo de las lipoproteínas y la adiposidad.

45 Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención desde luego debe entenderse que la referencia a reguladores, medios, reactivos, células, condiciones de cultivos en particular deben entenderse como que incluyen todas las materiales relacionados que una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el cual se presenta la discusión. Por ejemplo, frecuentemente es posible sustituir un sistema regulador o un medio de cultivo por otro y aún alcanzar resultados similares, sino idénticos. Las personas experimentadas en la técnica tendrán conocimientos suficientes de tales sistemas y metodologías de modo que serán capaces, sin una experimentación indebida, de realizar tales sustituciones y lograr de forma óptima sus propósitos al utilizar los métodos y procedimientos divulgados aquí.

50 Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

55 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención divulgada aquí. En una realización, la presente invención se relaciona con una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del

metabolismo de los lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, tal como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración de dicho compuesto de la invención y el compuesto de la invención esta presente en una cantidad efectiva para reducir dicho nivel de lípidos.

- 5 Las composiciones farmacéuticas útiles aquí también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier diluyente o excipiente adecuado, el cual incluye cualquier agente farmacéutico que por sí mismo no induce la producción de anticuerpos nocivos para el individuo que recibe la composición, y que pueden administrarse sin toxicidad indebida. Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol. Una discusión exhaustiva de vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables se presenta en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N.J. currente edition).

- 15 Los expertos en la técnica saben como determinar las dosis adecuadas de los compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se contemplan aquí. Las dosis terapéuticas se identifican en general a través de un estudio de rangos de dosis en humanos con base en evidencia preliminar derivada de los estudios con animales. Las dosis deben ser suficientes para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin causar efectos laterales indeseados para el paciente. El rango de dosificación preferido para un animal es 0.001 mg/kg a 10.000 mg/kg, incluyendo 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg y 2.0 mg/kg, aunque pueden ser aceptables dosis por fuera de este rango. La agenda de dosificación puede ser una o dos veces por día, aunque en mayor frecuencia o menor frecuencia pueden ser satisfactorias.

- 20 Las personas experimentadas en la técnica también están familiarizadas con los métodos de determinación de la administración (oral, intravenosa, inhalación, subcutánea, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y muchas materias relevantes para la administración de los compuestos a un sujeto que los requiere.

Preparación de los compuestos de la invención

- 25 Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de los sustituyentes y/o variables de las formulas representadas son permitidas solamente si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

- 30 También será evidente para las personas experimentadas en la técnica que en el proceso descrito más abajo los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protección mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, T-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo y bencilo. Grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, y similares. Grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo y tritilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

- 35 Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas para los experimentados en la técnica y como se describe aquí.

El uso de los protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wultz, Protective Groups en organic Synthesis (1999), 3rd Ed. Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimerica tal como una resina de Wang o una resina de 2-clorotritilcloruro.

- 40 También será evidente para los expertos en la técnica, que aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden ser administrados a un mamífero y después metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos.

- 45 Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para preparar compuestos de esta invención. Se entiende que una persona de experiencia en la técnica será capaz de producir estos compuestos por métodos similares o mediante métodos conocidos por una persona experimentada en la técnica. En general, los compuestos de partida pueden ser obtenidos a partir de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o sintetizados de acuerdo con fuentes conocidas para las personas experimentadas en la técnica (véase, por ejemplo, Advance organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) o prepararse como se describe en esta invención.

- 50 Además, pueden utilizarse métodos similares a los divulgados en las siguientes publicaciones por una persona experimentada en la técnica para preparar los compuestos de la invención:

Solicitud de patente publicada PCT, WO 03/075929;

Solicitud de patente publicada PCT, WO 03/O45921;

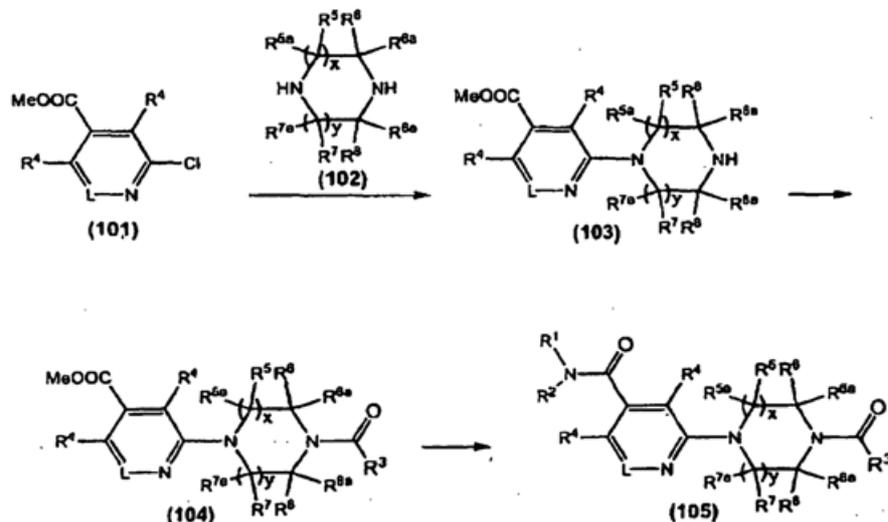
solicitud de patente publicada PCT WO 01/096327; y

Solicitud de patente europea publicada, 1/156045;

- 5 En los siguientes esquemas de reacción R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8A} y V se definen como en la especificación a menos que se defina específicamente otra cosa. PG representa un grupo protector tal como BOC y grupo bencilo.

- 10 En general, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención donde G es $-C(R^4)=$, J y K son ambos N, M es $-N=$, V es $=C(O)$ y W es $-N(R^1)C(O)-$ pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general tal como se describe en el esquema de reacción 1.

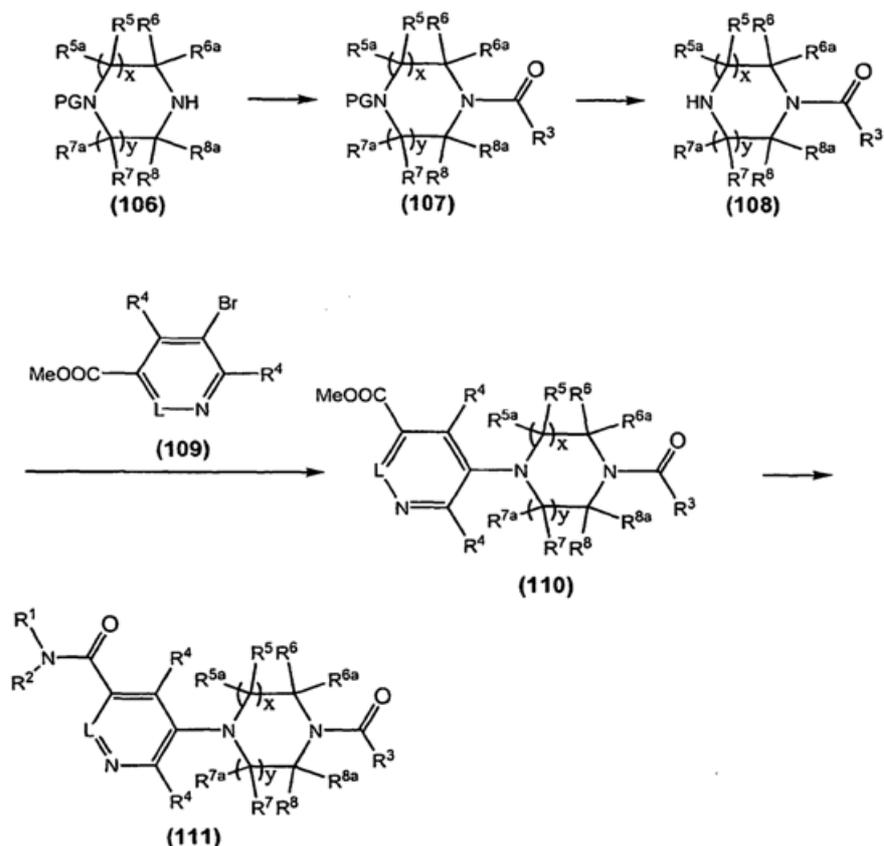
ESQUEMA DE REACCION 1



- 5 El compuesto éster 101, obtenido a partir de su ácido correspondiente por el método conocido por una persona experimentada en la técnica, reacciona con la piperazina 102 en un solvente en reflujo tal como, pero no limitándose a, tolueno para formar el compuesto 103. La reacción de 103 con un cloruro de acilo apropiado en la presencia de una base tal como, pero no limitándose a, diisopropiletilamina en un solvente tal como, pero no limitándose a, diclorometano da el producto amida 104. La conversión del grupo éster en 104 en una amida 105 puede llevarse a
- 10 cabo po Reacción con una amina apropiada en presencia de cianuro de sodio. Alternativamente, el grupo éster en 104 puede hidrolizarse a su ácido correspondiente utilizando una base tal como, pero no limitándose a, hidróxido de litio. Así, la amida 105 puede formarse a partir del ácido 104 po Reacción con una amina apropiada en presencia de una base tal como, pero no limitándose a, diisopropiletilamina, 1-hidroxil-1H-benzotriazol y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida en un solvente tal como, pero no limitándose a, diclorometano, o po Reacción con el derivado de cloruro de acilo del ácido 104 con una amina apropiada en la presencia de una base tal como, pero
- 15 no limitándose a, diisopropiletilamina en un solvente tal como, pero no limitándose a, diclorometano.

En general los compuestos de la fórmula (I) de esta invención, donde G es -N=; J y K son cada uno N; M es -C (R⁴)=; V es -C (O)-, y W es -N (R¹) C (O)- pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe en el esquema de reacción 2.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



5

Una piperazina 106 protegida puede reaccionar con un cloruro de acilo apropiado en presencia de una base tal como, pero no limitándose a, diisopropiletilamina en un solvente tal como diclorometano para dar el producto amida 107. El grupo protector, que generalmente es un grupo T-butiloxicarbonilo, en el compuesto 107 puede eliminarse para dar el producto deseado 108 utilizando condiciones ácidas tal como se describe en Green, T.W. y P.G.M. Wultz, Protective Groups en organic Synthesis (1999), 3rd Ed. Willey. La reacción de aminación de Buchwald/Hartwig puede llevarse a cabo para formar el compuesto 110 haciendo reaccionar el compuesto bromo 109 con el compuesto amina simplizado 108 en presencia de un catalizador de metal de transición (por ejemplo, acetato de paladio o tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0)), una base (por ejemplo tert-butoxido de sodio o potasio) en un solvente tal como tolueno, DMF o dioxano (por ejemplo véase Buchwald, S.L. et al J. og. Chem. 2000, 65, 1158). El producto final 111 puede alcanzarse haciendo reaccionar el éster 110 con una amina apropiada (cantidad en exceso) directamente en presencia de cianuro de sodio, o a través de su derivado ácido o cloruro de acilo después de la hidrólisis del éster 110 con una base tal como hidróxido de litio.

Aunque cualquier persona experimentada en la técnica es capaz de preparar los compuestos de la invención de acuerdo con las técnicas generales descritas más arriba, en diversos lugares de esta especificación se proporcionan detalles más específicos sobre las técnicas sintéticas para los compuestos de la invención para conveniencia. De nuevo, todos los reactivos y condiciones de reacción empleados en la síntesis son conocidos por aquellas personas experimentadas en la técnica y están disponibles a partir de fuentes comerciales ordinarias.

PREPARACIÓN 1

SÍNTESIS DE ÁCIDO 2-[4-5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZINA-1-IL] ISONICOTÍNICO METIL ÉSTER

25

5 A. Una mezcla de ácido 2-cloroisonicotínico (1.000g, 6.340 mmol) y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado en metanol anhidro (50 ml) se sometieron a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en *vacuo*, se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, se secó y concentró. El compuesto obtenido fue utilizado para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento 0.816 g, 75%.

10 B. Una mezcla del éster metílico del ácido 2-cloroisonicotínico (0.816 g, 4.76 mmol) y piperizina (1.638 g, 19.02 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) fue calentado a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró en *vacuo*, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano. La capa orgánica fue secada y concentrada en *vacuo*. El compuesto obtenido fue utilizado para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento 0.308 g, 30%.

15 C. A una solución del éster metílico del ácido 2-piperazin-1-il-isonicotínico (0.308 g, 1.392 mmol) y diisopropiletamina (0.28 ml, 1.61 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se añadió cloruro de 5-floro-2-trifluorometilbenzoilo gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica fue secada y concentrada en *vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía de columna. El compuesto de título fue obtenido en un rendimiento del 18% (0.100 g).

PREPARACIÓN 2

SÍNTESIS DE ÁCIDO 5-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-NICOTÍNICO METIL ÉSTER

20 A. Una mezcla de ácido-5 bromonicotínico (1.00 g, 4.95 mmol) y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado en metanol anhidro (30 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en *vacuo*, se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada y concentrada. El residuo obtenido fue utilizado para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento 0.965 g, 90%.

25 B. Una mezcla de éster metílico de ácido 5-bromonicotínico (0.5 g, 2.32 mmol), (5-floro-2-trifluorometilfenil) piperazin-1-ilmetanona (0.767 g, 2.78 mmol), tris (dibencilidina) dipaladio (0) (0.0053 g, 0.006 mmol), BINAP (0.011 g, 0.17 mmol) iter-butóxido de sodio (0.0312 g, 0.0033 mmol) en tolueno seco (5 ml) se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en *vacuo*, diluida con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El residuo fue purificado por cromatografía de columna para producir el compuesto del título en un rendimiento del 65% (0.620 g).

30 PREPARACIÓN 3

SÍNTESIS DE (5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILFENIL)PIPERAZIN-1-IL-METANONA

35 A. Síntesis de 4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazine-1-ácido carboxílico tert-butilo éster (1): A una solución de éster tert-butilo de ácido piperazin-1-carboxílico (0.500g, 2.684 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió diisopropiletamina (0.694 g, 5.368 mmol, 0.93 ml). La mezcla fue agitada durante 2 minutos y luego se añadió una solución de cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoilo (0.608 g, 2.684 mmol, 0.41 ml) en diclorometano (5 ml) gota a gota. Después de agitarse durante otros 10 minutos, la mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio, seguida por agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y la solución se utilizó para la siguiente etapa de reacción.

40 B. A la solución obtenida arriba se agregó ácido trifluoroacético (5-6 ml) gota a gota hasta la desaparición del material de partida (monitoreado por TLC). La mezcla fue concentrada en *vacuo*, se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en *vacuo* para producir el compuesto del título en un rendimiento del 90% (0.667 g) sin purificación adicional.

PREPARACIÓN 4

SÍNTESIS DE 3-CICLOPROPILPROPILAMINA

45 A. Se añadió cloruro de p-tolueno sulfonilo (7.20 g, 37.8 mmol) a una solución enfriada (0°C) de 2-ciclopropiletanol (4.0 g, 46.4 mmol) en piridina (10 ml) y diclorometano (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con éter (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua, HCl al 10%, agua y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se obtuvo el éster 2-ciclopropiletilo del ácido tolueno-4-sulfónico

(8.1 g, 89%) después de la eliminación del solvente y se utilizó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

5 B. Una mezcla del éster-2-ciclopropiletilo del ácido tolueno-4 sulfónico (8.1 g, 33.7 mmol), cianuro de sodio (5.0 g, 102 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.5 g) en DMF (30 ml) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada entonces a temperatura ambiente, se diluyó con éter (200 ml), se lavo con agua y salmuera, y se seco sobre Na₂SO₄ anhidro. Se obtuvo 3-ciclopropilpropionitrilo (3.2 g, 99%) después de la eliminación del solvente.

10 C. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2.73 ml) gota a gota a una solución en éter agitada vigorosamente de hidruro de aluminio y litio (3.792 g, 99.43 mmol) en 40 ml de éter a 0°C. La mezcla de reacción fue calentada entonces hasta temperatura ambiente y se agito durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 3-ciclopropilpropionitrilo (3.085 g, 32.47 mmol) en éter (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió a 0°C y subsecuentemente se detuvo lentamente con agua. Se añadió una solución de NaOH (2 g en 18 ml de H₂O) y la fase orgánica fue decantada del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, el cual fue lavado con éter (3 x 20 ml). Todas las porciones etéreas se combinaron, y el solvente fue eliminado por destilación y se obtuvo la 3-ciclopropilpropilamina como un líquido amarillo pálido (2.01 g, 62.5%).

La síntesis de los compuestos de esta invención se ilustra mediante, pero no se limita a los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

SÍNTESIS DE N-(3-CICLOPROPILOPROPILO)-2-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]ISONICOTINAMIDA

20 Una mezcla de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]isonicotínico metil éster (0.100 g, 0.243 mmol), 3-ciclopropilpropilamina (0.165 g, 1.25 mmol), trietilamina ((1.82 mmol, 0.253 mL) y cianuro de sodio (0.012 g, 0.251 mmol) en metanol (6 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de columna. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo blanco en 48% de rendimiento (0.016 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75-7.7 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H),

30 6.8-6.78 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 0.73-0.61 (m, 1H), 0.46-0.37 (m, 2H), 0.08- 0.01 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 162.6, 159.2, 148.4, 144.9, 137.1, 129.5, 127.8, 125.1, 123.3, 122.9, 121.5, 116.7, 116.4, 114.9, 114.7, 113.9, 110.0, 105.7, 46.6, 44.9, 41.5, 40.0, 32.0, 29.6, 10.5, 4.5. MS (ES⁺) m/z 479 (M+1).

EJEMPLO 2

N-HEXIL-2-[4-(5-HEXILAMINO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1- IL]ISONICOTINAMIDA

35 Una mezcla de ácido 2-[4-(5-hexilamino-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]isonicotínico metil éster (0.030 g, 0.073 mmol), n-hexilamina (1 mL), y cianuro de sodio (0.015 g) se calentó hasta 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de columna. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco en 53% de rendimiento (0.022 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.8 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.6-6.56 (m, 1H), 6.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 2H), 3.45-3.28 (m, 4H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.42-1.2 (m, 12H), 0.91-0.82 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 166.2, 159.5, 150.9, 148.6, 143.8, 135.7, 128.2, 128.1, 127.8, 126.3, 114.2, 113.9, 113.8, 111.9, 110.1, 109.5, 105.4, 46.6, 44.95, 44.86, 43.4, 41.3, 40.2, 31.51, 31.46, 29.7, 29.5, 29.1, 26.7, 26.6, 22.6, 22.5, 14.0. MS (ES⁺) m/z 562 (M+1).

EJEMPLO 3

45 SÍNTESIS DE 2-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-N-HEXILISONICOTINAMIDA

Una mezcla de ácido 2-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]isonicotínico metil éster (0.035 g, 0.085 mmol), n-hexilamina (1 mL), y cianuro de sodio (0.008 g, 0.170 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de

columna. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo blanco en 86% de rendimiento (0.035 g) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.45-7.7 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 2H), 3.45-3.3 (m, 2H), 3.1-3.23 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 6H), 0.872 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 165.9, 162.6, 159.3, 145.6, 143.8, 137.1, 129.5, 129.5, 125.1, 123.3, 121.5, 116.7, 116.4, 114.9, 114.6, 110.2, 105.5, 46.6, 44.8, 41.5, 40.2, 31.5, 29.5, 26.6, 22.5, 14.0. MS (ES+) m/z 481 (M+1).

EJEMPLO 4

SÍNTESIS DE 5-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-N-PENTILNICOTINAMIDA

Una mezcla de ácido 5-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]nicotínico metil éster (0.035 g, 0.085 mmol), n-pentilamina (1 mL), y cianuro de sodio (0.008 g, 0.170 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía de columna. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco en 85% de rendimiento (0.033 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.5-8.3 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.1-3.82 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 6H), 3.21-3.17 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 4H), 0.98-0.8 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 165.87, 165.5, 162.6, 146.5, 140.4, 137.8, 136.9, 130.95, 129.6, 125.56, 123.3, 122.5, 116.8, 116.5, 114.9, 114.7, 48.1, 48.0, 46.5, 41.4, 40.3, 29.2, 29.1, 22.4, 13.9. MS (ES+) m/z 467 (M+1).

EJEMPLO 5

SÍNTESIS DE 5-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-N-HEXILNICOTINAMIDA

Una mezcla de ácido 5-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]nicotínico metil éster (0.035 g, 0.085 mmol), n-hexilamina (1 mL), y cianuro de sodio (0.008 g, 0.170 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró. El compuesto fue purificado por cromatografía de columna. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco en 80% de rendimiento (0.030 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.5-8.3 (m, 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.07-3.84 (m, 2H), 3.48-3.3 (m, 6H), 3.23-3.15 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 6H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 162.6, 136.9,

129.6, 125.1, 123.3, 122.9, 121.4, 116.8, 116.6, 114.9, 47.9, 46.5, 41.4, 40.3, 31.5, 29.4, 26.6, 22.5, 14.0. MS (ES+) m/z 467 (M+1).

EJEMPLO 6

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DE LA ESTEAROIL-COA-DESATURASA DE UN COMPUESTO DE PRUEBA UTILIZANDO MICROSOMAS DE HÍGADO DE RATÓN.

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de la SCD se logró fácilmente utilizando las enzimas SCD y el procedimiento de prueba microsómica descrito en Brownlie et al, solicitud publicada de patente PCT, WO 01/62954.

Preparación de los microsomas de hígado de ratón:

Ratones macho ICR, en una dieta alta en carbohidratos, baja en grasa, bajo anestesia con halotano en luz (15% en aceite mineral) se sacrifican por exsanguinación durante periodos de alta actividad enzimática. Los hígados son enjuagados inmediatamente con solución de NaCl al 0.9% fría, pesados y cortados con tijeras. Todos los procedimientos se llevan a cabo a 4°C excepto que se especifique otra cosa. Los hígados son homogenizados en una solución (1:3 p/v) que contiene sacarosa a 0.25 M, regulador de fosfato de potasio 62 mM (pH 7.0), KCl 0.15 M, N-acetilcisteína 1.5 mM, MgCl₂ 5 mM, y EDTA 0.1 mM utilizando 4 disparos de un homogenizador de tejidos Potter-Elvehjem. El homogenizado se centrifuga a 10,400 x g durante 20 minutos para eliminar las mitocondrias y los residuos celulares. El sobrenadante se filtra a través de una gasa de 3 capas y se centrifuga 105.000 x g durante 60 minutos. La pella con microsomas es resuspendida suavemente en la misma solución de homogenización con un pequeño homogenizador de vidrio/teflón y se almacena a menos 70°C. La ausencia de contaminación por mitocondrias se establece enzimáticamente. La concentración de proteínas se mide utilizando albumina de suero bovina como estándar.

Incubación de los microsomas de hígado de ratón con los compuestos de prueba

5 Se inician las reacciones añadiendo 2 mg de proteína microsómica a tubos preincubados que contienen 0.20 μCi del ácido graso sustrato (ácido $1\text{-}^{14}\text{C}$ palmítico) a una concentración final de 33.3 μM en 1.5 ml de solución de homogenización, que contiene NaF 42 mM, niacinamida 0.33 mM, ATP 1.6 mM, NADH 1.0 mM, coenzima A 0.1 mM y una concentración 10 μM de compuesto de prueba. Los tubos son sometidos a vórtex vigorosamente y después de 15 minutos de incubación en un baño de agua con agitación (37°C), se detienen las reacciones y se analizan los ácidos grasos.

10 Los ácidos grasos se analizan como sigue: La mezcla de reacción se saponifica con KOH al 10% para obtener los ácidos grasos libres que luego son metilados posteriormente con BF_3 en metanol. Los ésteres metílicos de los ácidos grasos se analizan por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) utilizando un cromatógrafo Hewlett Packard 1090, serie II equipado con un detector de arreglo de diodos posicionado 205 nm, un detector de radio isótopos (modelo 171, Beckman), con un cartucho sólido para centelleo (97% de eficiencia para detección de ^{14}C) y una columna de fase reversa ODS (C-18) Beckman (250 mm x 4.6 mm i.d.; tamaño de partícula 5 μm) conectada a una columna con un inserto μ Bondapak C-18 (Beckman). Los ésteres metílicos de los ácidos grasos se separan isocráticamente con acetonitrilo/agua (95:5 v:v) a una rata de flujo de 1 ml/minuto y se identifican por comparación con estándares auténticos. Alternativamente, los ésteres metílicos de los ácidos grasos pueden analizarse por cromatografía de gases en columna capilar (GC) o por cromatografía de capa fina (TLC).

15 Las personas experimentadas en la técnica están al tanto de una variedad de modificaciones a esta prueba que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de la esteoril-CoA desaturasa en microsomas con compuestos de prueba.

20 Compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de SCD cuando se probaron mediante este ensayo. La actividad fue definida en términos de porcentaje de actividad de enzima SCD remanente en la concentración deseada del compuesto de prueba.

Se han descrito aquí realizaciones específicas de la invención para propósitos de ilustración.

25

30

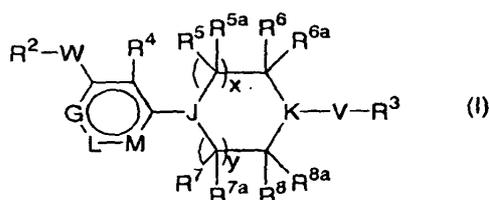
35

40

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

x e y son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

10 G es -N= o -C(R4)=;

J y K son cada uno independientemente N o C(R10);

L y M son cada uno independientemente -N= o -C(R4)=, provisto que L y M no pueden ser ambos -C(R4)= cuando G es -C(R4)= y provisto que L y M no pueden ser ambos -N= cuando G es -N=;

15 V es un enlace directo, -N(R1)-, -N(R1)C(O)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R1)-, -S(O)p- (donde p es 0, 1 o 2) o -S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2);

W es un enlace directo, -N(R1)C(O)-, -C(O)N(R1)-, -OC(O)N(R1)-, -N(R1)C(O)N(R1)-, -O-, -N(R1)-, -S(O)t- (donde t es 0, 1 o 2), -N(R1)S(O)p- (donde p es 1 o 2), -S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2), -C(O)-, -OS(O)2N(R1)-, -OC(O)-, -C(O)O-, o -N(R1)C(O)O-;

20 cada R1 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12hidroxialquilo, C4-C12cicloalquilalquilo y C7-C19aralquilo;

R2 se selecciona del grupo consistente de C1-C12alquilo, C2-C12alquenilo, C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialquenilo, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo, y C3-C12heteroarilalquilo;

25 o R2 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente del grupo consistente de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro;

R3 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12alquenilo, C2-C12hidroxialquilo,

30 C2-C12hidroxialquenilo, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo y C3-C12heteroarilalquilo; o R3 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente del grupo consistente de cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro;

cada R4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo, C1-C12alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro o -N(R9)2;

o dos grupos R4 adyacentes, junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un sistema de anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo;

R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o C1-C3alquilo;

- 5 o R5 y R5a juntos, R6 y R6a juntos, o R7 y R7a juntos, o R8 y R8a son juntos un grupo oxo, provisto que cuando V es -C(O)-, R6 y R6a juntos o R8 y R8a juntos no forman un grupo oxo, mientras que

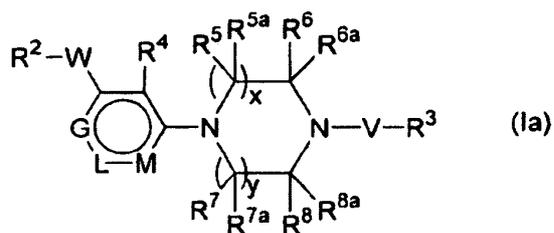
los restantes R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo; o R5, R5a, R6 y R6a junto con uno de R7, R7a, R8 y R8a forma un enlace directo o un puente alquileo, mientras que los restantes R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;

cada R9 se selecciona independientemente de hidrógeno o C1-C6alquilo; y

R10 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo o C1-C12alcoxi;

15 como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, como una mezcla de estereoisómeros, como una sal o derivados acetato, formiato y benzoato farmacéuticamente aceptables o grupos funcionales alcohol o amina de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde J y K son ambos N, i.e., un compuesto que tiene la siguiente fórmula (Ia):



3. El compuesto de la reivindicación 2 donde :

- 20 x e y son cada uno independientemente 0 o 1;

G es -N= o -C(R4)=;

J y K son cada uno independientemente N o C(R10);

L y M son cada uno independientemente -N= o -C(R4)=, provisto que L y M no pueden ser ambos -C(R4)= cuando G es -C(R4)= y provisto que L y M no pueden ser ambos -N= cuando G es -N= ;

- 25 V es direct bond, -N(R1)-, -N(R1)C(O)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R1)-, -S(O)p- (donde p es 0, 1 o 2) o S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2);

W es un enlace directo, -N(R1)C(O)-, -C(O)N(R1)-, OC(O)N(R1)-, -N(R1)C(O)N(R1)-, -O-, -N(R1)-, -S(O)t- (donde t es 0, 1 o 2), -N(R1)S(O)p- (donde p es 1 o 2), -S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2), -C(O)-, -OS(O)2N(R1)-, -OC(O)-, -C(O)o-, o -N(R1)C(O)o- ;

- 30 cada R1 se selecciona independientemente del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12hidroxialquilo, C4-C12cicloalquilalquilo y C7-C19aralquilo;

R2 se selecciona del grupo consistente de C1-C12alquilo, C2-C12alquenilo, C2-C12hidroxialquilo,

C2-C12hidroxialquenilo,, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12 cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, ,

C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo, y C3-C12heteroarillalquilo;

5 R3is seleccionado dle grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12alquenilo, C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialquenilo, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo y C3-C12heteroarilalquilo; cada R4 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo, C1-C12alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro o -N(R9)2;

R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo; y cada R9 se selecciona independientemente de hidrógeno o C1-C12alquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde W es -N(R1)C(O)- y V es -C(o)-.

5. El compuesto de la reivindicación 4 donde:

10 x e y son ambos 1;

G es -C(R4) =;

R1 es hidrógeno o C1-C12alquilo;

R3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halo,

15 ciano, nitro, hidroxí, C1-C6alquilo, C1-C6trihaloalquilo, C1-C6trihaloalcoxi, C1-C6alquilsulfonilo, -N(R9)2, -OC(O)R9, -C(O)OR9, -S(O)2N(R9)2, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, provisto que R3 no es fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

R4 es hidrógeno; y

cada R9 es hidrógeno o C1-C6alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado del grupo consistente de lo siguiente:

20 N-Hexil-2-[4-(5-hexilamino-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]isonicotinamida;

2-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il] N-hexilisonicotinamida;

5-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-N-pentilnicotinamida; y

5-[4-(5-Fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-N-hexilnicotinamida.

7. El compuesto de la reivindicación 4 donde:

25 x e y son ambos 1;

G es -C(R4)=;

R1 es hidrógeno o C1-12alquilo;

R2 es C7-C12alquilo, C2-C12alquenilo, C7-C12hidroxialquilo, C2-C12alcoxialquilo, C2-C12hidroxialquenilo,

30 C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, C7-C12aralquilo, C3-C12heterocicilalquilo, o C3-C12heteroarilalquilo; y R4 es hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 7 which es N-(3-Ciclopropilpropil)-2-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil) piperazin-1-il] isonicotinamida.

9. Una composición farmacéutica que comprende un producto farmacéuticamente aceptable

35 cada R4 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo, C1-C12alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro o -N(R9)2:

o dos grupos R4 adyacentes, junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un sistema de anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;

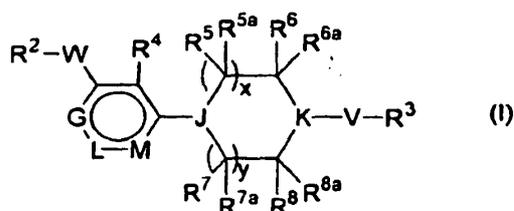
5 o R5 y R5a juntos, R6 y R6a juntos, o R7 y R7a juntos, o R8 y R8a son juntos un grupo oxo, provisto que cuando V es -C(O)-, R6 y R6a juntos o Ra y R8a juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;

o uno de R5, R5a, R6 y R6a junto con uno de R7, R7a, R8 y R8a forma un enlace directo o un puente alquileo, mientras que los restantes R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8, y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;

10 cada R9 se selecciona independientemente de hidrógeno o C1-C6alquilo; y R10 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo o C1-C12alcoxi;

un estereoisómero, enantiómero, tautómero, de los mismos, como una mezcla de estereoisómeros, como una sal o derivados de acetato, formiato y benzoato farmacéuticamente aceptables de los grupos funcionales alcohol o amina de los mismos.

15 10. un compuesto de la fórmula (I):



donde:

x e y son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

G es -N= o -C(R4)=;

20 J y K son cada uno independientemente N o C(R10);

L y M son cada uno independientemente -N= o -C(R4)=, provisto que L y M no pueden ser ambos -C(R4)= cuando G es -C(R4)= y provisto que L y M no pueden ser ambos -N= cuando G es -N=;

V es un enlace directo, -N(R1)-, -N(R1)C(O)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R1)-, -S(O)p (donde p es 0, 1 o 2) o -S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2);

25 W es un enlace directo, -N(R1)C(O)-, -C(O)N(R1)-, -OC(O)N(R1)-, -N(R1)C(O)N(R1)-, -O-, -N(R1)-, -S(O)t- (donde t es 0, 1 o 2), -N(R1)S(O)p- (donde p es 1 o 2), -S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2), -C(O)-, -OS(O)2N(R1)-, -OC(O)-, -C(O)O-, o -N(R1)C(O)O-;

cada R1 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12hidroxialquilo, C4-C12cicloalquilalquilo y C1-C19aralquilo;

30 R2 se selecciona del grupo consistente de C1-C12alquilo, C2-C12alquenilo,

C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialquenilo, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo, y C3-C12heteroarilalquilo;

o R2 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente del grupo consistente de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro;

35

R3 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12alquenilo,

C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialquenilo, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C12aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo y C3-C12heteroarilalquilo; o R3 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente del grupo consistente de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro;

cada R4 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo, C1-C12alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro o -N(R9)2;

o dos grupos R4 adyacentes, junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un sistema de anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;

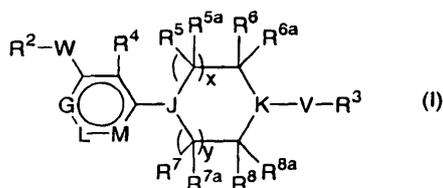
o R5 y R5a juntos, R6 y R6a juntos, o R7 y R7a juntos, o R8 y R8a son juntos un grupo oxo, provisto que cuando V es -C(O)-, R6 y R6a juntos o R8 y R8a juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo; o uno de R5, R5a, R6 y R6a junto con uno de R7, R7a, R8 y R8a forma un enlace directo o un puente alquilenos, mientras que los restantes R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8, y R8a son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;

cada R9 se selecciona independientemente de hidrógeno o C1-C6alquilo; y

R10 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo o C1-C12alcoxi;

Como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, como una mezcla de estereoisómeros, como una sal o derivados acetato, formiato y benzoato farmacéuticamente aceptables de los grupos funcionales alcohol o amina de los mismos, para el tratamiento de una enfermedad o una condición mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, donde la enfermedad o condición es seleccionada de acné, diabetes tipo II, tolerancia impedida a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, dislipidemia y síndrome metabólicos y cualquier combinación de estas.

11. Uso de un compuesto de la fórmula (I)



donde:

x e y son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

G es -N= o -C(R4)=;

J y K son cada uno independientemente N o C(R10);

L y M son cada uno independientemente -N= o -C(R4)=, provisto que L y M no pueden ser ambos -C(R4)= cuando G es -C(R4)= y provisto que L y M no pueden ser ambos -N= cuando G es -N=;

V es un enlace directo, -N(R1)-, -N(R1)C(O)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R1)-, -S(O)p- (donde p es 0, 1 o 2) o -S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2);

W es un enlace directo, -N(R1)C(O)-, -C(O)N(R1)-, -OC(O)N(R1)-, -N(R1)C(O)N(R1)-, -O-, -N(R1)-, -S(O)t- (donde t es 0, 1 o 2), -N(R1)S(O)p- (donde p es 1 o 2), -S(O)pN(R1)- (donde p es 1 o 2), -C(O)-, -OS(O)2N(R1)-, -OC(O)-, -C(O)O-, o -N(R1)C(O)O-;

- 5 cada R1 es seleccionado independientemente del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12hidroxialquilo, C4-C12cicloalquilalquilo y C7-C19aralquilo; R2 se selecciona del grupo consistente de C1-C12alquilo, C2-C12alquenilo, C2-C12hidroxialquilo, C2-C12hidroxialquenilo, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo, y C3-C12heteroarilalquilo;
- o R2 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente del grupo consistente de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro;
- R3 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-C12alquilo, C2-C12alquenilo, C2-C12hidroxialquilo,
- 10 C2-C12hidroxialquenilo, C2-C12alcoxialquilo, C3-C12cicloalquilo, C4-C12cicloalquilalquilo, arilo, C7-C19aralquilo, C3-C12heterociclilo, C3-C12heterocicilalquilo, C1-C12heteroarilo y C3-C12heteroarilalquilo; o R3 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos donde los anillos son seleccionados independientemente del grupo consistente de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados uno a otro;
- 15 cada R4 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo, C1-C12alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro o -N(R9)2;
- o dos grupos R4 adyacentes, junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un sistema de anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;
- 20 o R5 y R5a juntos, R6 y R6a juntos, o R7 y R7a juntos, o R8 y R8a son juntos un grupo oxo, provisto que cuando V es -C(O)-, R6 y R6a juntos o R8 y R8a juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes R5, R5a, R6, R8a, R7, R7a, R8 y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo; o uno de R5, R5a, R6 y R6a junto con uno de R7, R7a, R8 y R8a forma un enlace directo o un puente alquileo, mientras que los restantes R5, R5a, R6, R6a, R7, R7a, R8, y R8a son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o C1-C3alquilo;
- 25 cada R9 se selecciona independientemente de hidrógeno o C1-C6alquilo; y
- R10 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, C1-C12alquilo o C1-C12alcoxi;
- 30 Como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos, como una mezcla de estereoisómeros, como una sal o derivados acetato, formiato y benzoato farmacéuticamente aceptables de los grupos funcionales alcohol o amina de los mismos, para el tratamiento de una enfermedad o una condición mediada por esteroil-COA desaturasa (SCD) en un mamífero, en donde la enfermedad o condición es seleccionada de acné, diabetes tipo II, tolerancia impedida a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, dislipidemia y síndrome metabólicos y cualquier combinación de estas.
- 35
- 40