

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 134**

51 Int. Cl.:
C07D 237/20 (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04779562 .0**
96 Fecha de presentación: **29.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1648874**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **DERIVADOS DE PIPERAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.**

30 Prioridad:
30.07.2003 US 491095 P 23.02.2004 US 546898 P
23.02.2004 US 546934 P 23.02.2004 US 546815 P
23.02.2004 US 546820 P 23.02.2004 US 546786 P
16.03.2004 US 553403 P 16.03.2004 US 553446 P
16.03.2004 US 553491 P 16.03.2004 US 553416 P
16.03.2004 US 553404 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.02.2012

73 Titular/es:
Xenon Pharmaceuticals Inc.
3650 Gilmore Way
Burnaby, British Columbia V5G 4W8, CA

72 Inventor/es:
ABREO, Melwyn;
CHAFEEV, Mikhail;
CHAKKA, Nagasree;
CHOWDHURY, Sultan;
FU, Jian-Min;
GSCHWEND, Heinz W.;
HOLLADAY, Mark W.;
HOU, Duanjie;
KAMBOJ, Rajender;
KODUMURU, Vishnumurthy;
LI, Wenbao;
LIU, Shifeng;
RAINA, Vandna;
SUN, Sengen;
SUN, Shaoyi;
SVIRIDOV, Serguei;
TU, Chi;
WINTHER, Michael D. y
ZHANG, Zaihui

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

ES 2 375 134 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 piperazina y su uso como agentes terapéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona de manera general con el campo de los inhibidores de desaturasa estearoil-CoA, tales como derivados de piperazina, y usos para tales compuestos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, que incluye aquellas mediadas por las enzimas desaturasa estearoil-CoA (SCD), preferiblemente SCD1, especialmente enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

Antecedentes de la invención

10 Las enzimas desaturasa acilo catalizan la formación de enlaces dobles en ácidos grasos derivados de fuentes dietarias o síntesis de novo en el hígado. Los mamíferos sintetizan por lo menos tres desaturasas de ácidos grasos de diferentes longitudes de cadena que catalizan específicamente la adición de enlaces dobles en las posiciones delta-9, delta-6, y delta-5. Las desaturasas estearoil-CoA (SCD) introducen un enlace doble en la posición C9-C10 de los ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), que se
15 convierten a palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos mono insaturados resultantes son sustratos para la incorporación de fosfolípidos, triglicéridos, y ésteres de colesterol.

Se ha clonado muchos genes de mamífero SCD. Por ejemplo, se han clonado dos genes de rata (SCD1, SCD2) y se han aislado cuatro genes SCD del ratón (SCD1, 2, 3, y 4). Aunque se ha mostrado la función bioquímica básica del SCD en ratas y ratones desde 1970 (Jeffcoat, R. et al., Elsevier Science (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antuono, R.J., Lipids (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), solo ha estado implicado en forma directa recientemente en los procesos de la enfermedad humana.
20

Un gen único SCD, SCD1, se ha caracterizado en humanos. Se describe el SCD1 en Brownlie et al, solicitud de patente publicada PCT, WO 01/62954, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Recientemente se ha identificado una segunda isoforma humana SCD, y debido a que lleva poca homología de secuencia para alternar las isoformas de rata o de ratón, se ha denominado como SCD5 o hSCD5 humano (solicitud de patente publicada PCT, WO 02/26944, incorporada aquí como referencia en su totalidad).
25

A la fecha, no se conocen compuestos similares a fármacos, de moléculas pequeñas, que inhiban específicamente o modulen la actividad de SCD. Históricamente se han utilizado ciertos hidrocarburos de cadena larga para estudiar la actividad SCD. Los ejemplos conocidos incluyen ácidos tía-grasos, ácidos grasos ciclopropenoides, y ciertos isómeros de ácido linoleico conjugados. Específicamente, se considera que el ácido linoleico conjugado cis-12, trans-10 inhibe la actividad enzimática SCD y reduce la abundancia del mRNA SCD1 aunque el ácido linoleico conjugado cis-9, trans-11 no la inhibe. Los ácidos grasos ciclopropenoides, tales como aquellos encontrados en semillas de algodón y esterculia, también se sabe que inhiben la actividad SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico de ácido (8-(2-octilciclopropenil) octanoico) y ácido malválico (ácido 7-(2- octilciclopropenil) heptanoico) son derivados C18 y C16 de los ácidos grasos esterculoilo y malvaloloilo, respectivamente, que tienen anillos ciclopropeno en su posición C9-C10. Se considera que estos agentes inhiben la actividad enzimática SCD mediante interacción directa con la enzima, inhibiendo así la desaturación delta-9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad SCD incluyen ácidos tía-grasos, tales como ácido 9-tiasteárico (también llamado ácido 8-noniltiooctanoico y otros ácidos grasos con la unidad estructural sulfoxi.
30

Estos moduladores conocidos de la actividad desaturasa delta-9 no son exitosos para tratar las enfermedades y trastornos ligados a la actividad biológica SCD1. Ninguno de los compuestos inhibidores SCD conocidos son selectivos para las desaturasas SCD o delta-9, ya que ellos también inhiben otras desaturasas y enzimas. Los ácidos tía-grasos, ácidos linoleicos conjugados y ácidos grasos ciclopropeno (ácido malválico y ácido estercúlico) no son útiles en las dosis fisiológicas razonables, ni son inhibidores específicos de la actividad biológica SCD1, ya que demuestran inhibición cruzada de otras desaturasas, en particular las desaturasas delta-5 y delta-6 mediante los ácidos grasos ciclopropeno.
40

La ausencia de los inhibidores de molécula pequeña de la actividad de enzima SCD es un desacuerdo médico y científico importante debido a que ahora la evidencia es concluyente de que la actividad SCD está implicada directamente con procesos de enfermedad humana comunes: Ver por ejemplo, Attie, A.D. et al., "Relationship between stearoyl-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 stearoyl- CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", Science (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. et al., "Loss of desaturasa estearoil-CoA-1 function protects mice against adiposity", Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.
50

La presente invención resuelve este problema al presentar nuevas clases de compuestos que son útiles en la modulación de la actividad SCD y la regulación de los niveles de lípidos, especialmente los niveles de lípidos en plasma, y 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 niveles elevados de lípidos, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

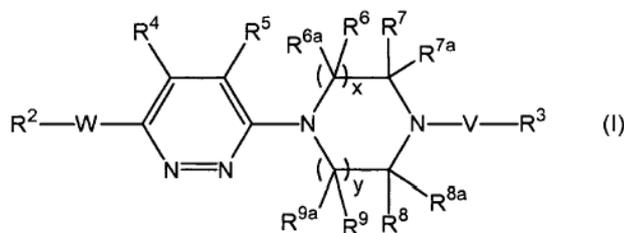
Literatura Relacionada

La Patente Estadounidense No. 6,677,452 describe compuestos derivados de piridina carboxamida novedosos o sulfonamida. Las Solicitudes de Patente Publicadas PCT, WO 03/075929, WO 03/076400 y WO 03/076401, describen compuestos que tienen la actividad enzimática que inhibe la deacetilasa histona.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona derivados de piridazina que modulan la actividad de desaturasa estearoil-CoA. También se abarcan métodos para utilizar tales derivados para modular la actividad de la desaturasa estearoil-CoA y composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados.

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



en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W es -C(O)N(R¹)-; -C(O)N[C(O)R^{1a}]-, -N(R¹)C(O)N(R¹)- o -N(R¹)C(O)-;

V es -C(O)-, -C(S)-, o -C(R¹⁰)H;

cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxi;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₅;

R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o R² es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o R³ es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R¹²)₂;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁷ y R^{7a} juntos, o R⁸ y R^{8a} juntos, o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, dado que cuando V es -C(O)-, R⁷ y

R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o uno de R^6 , R^{6a} , R^7 , y R^{7a} junto con uno de R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

5 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

en donde cada uno de alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{12} , y cada parte de alquilo de cada hidroxialquilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} se sustituyen o no se sustituyen por uno o más de los siguientes grupos: alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , halo, haloalqueno C_2-C_{12} , ciano, nitro, arilo C_6-C_{19} , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)$, R^{14} , $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es 1 a 2), en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; y

cada R^{16} es alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} , y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

20 en donde cada alqueno C_2-C_{12} y cada parte alqueno de cada hidroxialqueno C_2-C_{12} se sustituyen o no se sustituyen por uno de los siguientes grupos: alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , halo, haloalquilo C_1-C_{12} , haloalqueno C_2-C_{12} , ciano, nitro, arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , heteroarilalquilo C_3-C_{12} , $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , C_6-C_{16} arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; y

30 cada R^{16} es alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} , y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

en donde cada cicloalquilo C_3-C_{12} , cada parte de cicloalquilo de cada cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , cada arilo C_6-C_{19} y cada parte de arilo de cada aralquilo C_7-C_{12} se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , halo, C_1-C_{12} haloalquilo, haloalqueno C_2-C_{12} , ciano, nitro, arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , heteroarilalquilo C_3-C_{12} , $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{15}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C_1-C_{12} o alqueno C_2-C_{12} recta o ramificada; y

45 cada R^{16} es alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_2 o heteroarilalquilo C_3-C_{12} , y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

en donde cada heterociclilo C_3-C_{12} , cada parte de heterociclilo de cada heterociclilalquilo C_3-C_{12} , cada heteroarilo C_1-C_{12} y cada parte de heteroarilo de heteroarilalquilo C_3-C_{12} se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , halo, haloalquilo C_1-C_{12} , haloalqueno C_2-C_{12} , ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C_6-C_{19} , C_1-C_{12} aralquilo, cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , heteroarilalquilo C_3-C_{12} , $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} ,

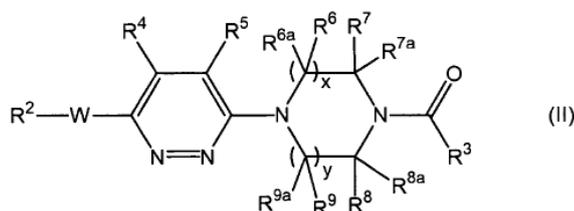
alqueniilo C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alqueniilo C₂-C₁₂ recta o ramificada; y

- 5 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (II):



en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-;

- 15 cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxilo;

- 20 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₇-C₁₂, alqueniilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₇-C₁₂, alcoxilalquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueniilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₁₃-C₁₉, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o R² es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

- 25 R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₃-C₁₂, alqueniilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialqueniilo C₃-C₁₂, alcoxi C₃-C₁₂, alcoxilalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o R³ es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y

- 30 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o uno de R⁶, R^{6a}, R⁷, y R^{7a} junto con uno de R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

- 35 en donde cada uno de alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, y cada parte de alquilo de cada hidroxialquilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxilalquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, halo, haloalqueniilo C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, -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) (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2), en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ (sustituido o no sustituido con uno o más

grupos halo), aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y

5 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

10 en donde cada alquenilo C₂-C₁₂ y cada parte alquenilo de cada hidroxialquenilo C₂-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalquenilo C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -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) (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y

15 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

20 en donde cada cicloalquilo C₃-C₁₂, cada parte de cicloalquilo de cada cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada arilo C₆-C₁₉ y cada parte de arilo de cada aralquilo C₇-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalquenilo C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-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) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

25 cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alquenileno C₂-C₁₂ recta o ramificada; y

30 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

35 en donde cada heterocicilo C₃-C₁₂, cada parte de heterocicilo de cada heterociclilalquilo C₃-C₁₂, cada heteroarilo C₁-C₁₂ y cada parte de heteroarilo de heteroarilalquilo C₃-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalquenilo C₂-C₁₂, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-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) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

40 cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alquenileno C₂-C₁₂ recta o ramificada; y

45 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

que incluye un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula (111), en donde:

50 x e y son cada uno independientemente 1;

W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-;

V es -C(O)- o -C(S)-;

cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxilo;

- 5 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆, alcoxilquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, C₃-C₁₂ heterociclilo, heterociclicilquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilquilo C₃-C₁₂; o R² es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹¹)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, dado que R³ no es fenilo sustituido con tienilo sustituido o no sustituido;

- 15 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

- R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁷ y R^{7a} juntos, o R⁸ y R^{8a} juntos, o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, dado que cuando V es -C(O)-, R⁷ y R^{7a} juntos o y R^{8a} juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o uno de R⁶, R^{6a}, R⁷, y R^{7a} junto con uno de R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alqueno, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₂;

- 25 un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula (IV), en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W es -N(R¹)C(O)N(R¹)-;

V es -C(O)-;

- 30 cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxilo;

- 35 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxilquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclicilquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₁-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilquilo C₃-C₁₂; o R² es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

- 40 R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroalqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxilquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₁-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclicilquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilquilo C₃-C₁₂; o R³ es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

- 45 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se

seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o uno de R⁶, R^{6a}, R⁷, y R^{7a} junto con uno de R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

5 un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula (Va), en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W es -C(O)N(R¹)-; -N(R¹)C(O)N(R¹)- o -N(R¹)C(O)-;

V es -C(R¹⁰)H-;

10 cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxilo;

15 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₇-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₁₃-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

20 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R¹²)₂;

25 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁷ y R^{7a} juntos, o R⁸ y R^{8a} juntos, o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o uno de R⁶, R^{6a}, R⁷, y R^{7a} junto con uno de R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆; dado que, sin embargo, R² no puede ser pirazinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo o imidazolilo;

30 un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula (Vb), en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W es -C(O)N(R¹)-; -N(R¹)C(O)N(R¹)- o -N(R¹)C(O)-;

V es -C(R¹⁰)H-;

35 cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxilo;

40 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, C₃-C₂heterociclilo, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₇-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂ o alcoxialquilo C₂-C₁₂ R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R¹²)₂;

5 $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, \text{ y } R^{9a}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o R^6 y R^{6a} juntos, o R^7 y R^{7a} juntos, o R^8 y R^{8a} juntos, o R^9 y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, \text{ y } R^{9a}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o uno de $R^6, R^{6a}, R^7, \text{ y } R^{7a}$ junto con uno de $R^8, R^{8a}, R^9 \text{ y } R^{9a}$ forman un puente alquileo, mientras que los restantes $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, \text{ y } R^{9a}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica.

10 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar la enfermedad o afección mediada por SCD en un mamífero, preferiblemente un humano, en donde los métodos comprenden administrar al mamífero en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se estableció anteriormente.

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de una enfermedad o afección relacionada con la actividad biológica SCD tal como las enfermedades abarcadas por trastornos cardiovasculares y/o síndrome metabólico (que incluye dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad).

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

25 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como se estableció anteriormente, 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 portador farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos de metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tal como triglicéridos o colesterol elevado en plasma, antes de la administración de dicho compuesto y dicho compuesto está presente en una cantidad efectiva para reducir dicho nivel de lípidos.

30 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar un paciente para, o proteger un paciente de desarrollar, una enfermedad o afección mediada por desaturasa estearoil-CoA (SCD), cuyos métodos comprenden administrar a un paciente afligido con tal enfermedad o afección, o en riesgo de desarrollar tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que inhibe la actividad de SCD en un paciente cuando se administra a este.

40 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar un rango de enfermedades que involucran el metabolismo de lípidos utilizando los compuestos identificados por los métodos descritos aquí. De acuerdo con esto, se describe aquí un rango de compuestos que tienen dicha actividad, con base en un ensayo de detección para identificar, desde una colección de compuestos de prueba, un agente terapéutico que modula la actividad biológica de dicho SCD y es útil en tratar un trastorno o afección humana con relación a los niveles de los lípidos en suero, tales como triglicéridos, VLDL, HDL, LDL, y/o colesterol total.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 Definiciones

Ciertos grupos químicos mencionados aquí se preceden por una anotación corta que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, como se define adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la anotación corta no incluye carbonos que pueden existir en los sustituyentes del grupo descrito.

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

"Metoxi" se refiere al radical $-\text{OCH}_3$.

"Ciano" se refiere al radical $-\text{CN}$.

5 "Nitro" se refiere al radical $-\text{NO}_2$.

"Trifluorometilo" se refiere al radical $-\text{CF}_3$.

"Oxo" se refiere al sustituyente $=\text{O}$.

"Tioxo" se refiere al sustituyente $=\text{S}$.

10 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene saturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, y que se adhieren al resto de la molécula mediante un enlace único, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y similares.

15 A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquilo se puede sustituir opcionalmente por uno de los siguientes grupos: halo, ciano, nitro, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ (en donde t es 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en donde t es 0 a 2), y $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

20 cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye a menos que se indique otra cosa.

"Alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene una a tres átomos de carbono. El radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquilo.

25 "Alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene uno a seis átomos de carbono. El radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. El radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquilo.

30 "Alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene dos a seis átomos de carbono. El radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene tres a seis átomos de carbono. El alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. El radical alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquilo.

35 "Alquilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene seis a doce átomos de carbono. El alquilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene siete a doce átomos de carbono. El radical alquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquilo.

40 "Alqueno" se refiere a un grupo de radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de hidrógeno y de carbono, que contiene por lo menos un enlace doble, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono y que se adhieren al resto de la molécula mediante un enlace único, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la especificación, un grupo alqueno se puede sustituir opcionalmente por uno de los siguientes grupos: halo, ciano, nitro, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ (en donde t es 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (en donde t es 1 a 2), -

45

$S(O)_tR^{16}$ (en donde t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocilylalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye.

5

"Alquenilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical alquenilo como se definió anteriormente que contiene tres a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo C_3-C_{12} se puede sustituir opcionalmente como se define para un grupo alquenilo.

"Alquenilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical alquenilo como se definió anteriormente que contiene dos a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo C_2-C_{12} se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquenilo.

10

"Alquilenilo" y "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada, que liga el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene saturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente que tiene de uno a ocho carbonos, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. La cadena de alquilenilo se puede unir al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de cualesquier dos carbonos dentro de la cadena.

15

"Alquilenilo" y "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que liga el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace doble y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, n-butenileno, y similares. La cadena alquilenilo se une al resto de la molécula a través de un enlace único y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace sencillo. Los puntos de adhesión de la cadena alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualesquier dos carbonos dentro de la cadena.

20

"Puente alquilenilo" se refiere un puente de hidrocarburo divalente recto o ramificado, ligado a dos carbonos diferentes de la misma estructura de anillo, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente que tiene de uno a ocho carbonos, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. El puente alquilenilo se puede ligar a cualesquiera dos carbonos dentro de la estructura de anillo.

25

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ en donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente. La parte alquilo del radical alcoxi se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un radical alquilo.

30

"Alcoxi C_1-C_6 " se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene uno a seis átomos de carbono. La parte alquilo del alcoxi C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Alcoxi C_1-C_{12} " se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del alcoxi C_1-C_{12} se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

35

"Alcoxi C_3-C_{12} " se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. La parte alquilo del alcoxi C_3-C_{12} se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-R_a$ en donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno se puede unir a cualquier carbono en el radical alquilo. Cada parte alquilo del alcoxialquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

40

"Alcoxialquilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del alcoxialquilo C_2-C_{12} se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

45

"Alcoxialquilo C_3 " se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene tres átomos de carbono. Cada parte alquilo del alcoxialquilo C_3 se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del alcoxialquilo C₃-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

5 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula S(O)₂R_a en donde R_a es un grupo alquilo como se definió anteriormente. La parte alquilo del alquilsulfonilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Alquilsulfonilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilsulfonilo como se definió anteriormente que tiene uno a seis átomos de carbono. El grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilsulfonilo.

10 "Ariilo" se refiere un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático que consiste solo de hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, en donde el sistema de anillo puede ser parcialmente o completamente saturado. Los grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la especificación, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") significa que incluye radicales ariilo
 15 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-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) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o un alquileo o alquileo de cadena recta o ramificada; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye.

25 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_b en donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales ariilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte ariilo del radical aralquilo se puede sustituir opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del aralquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

30 "Aralquilo C₇-C₁₂" se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte ariilo del radical aralquilo C₇-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del aralquilo C₇-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

35 "Aralquilo C₁₃-C₁₉" se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene trece a diecinueve átomos de carbono. La parte ariilo del radical aralquilo C₁₃-C₁₉ se puede sustituir opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del aralquilo C₁₃-C₁₉ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

40 "Aralqueno" se refiere a un radical de la fórmula -R_cR_b en donde R_c es un radical alqueno como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales ariilo como se definió anteriormente, que se pueden sustituir opcionalmente como se describió anteriormente. La parte ariilo del radical aralqueno se puede sustituir opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo ariilo. La parte del radical alqueno del aralqueno se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alqueno.

"Ariiloxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_b en donde R_b es un grupo ariilo como se definió anteriormente. La parte ariilo del radical ariiloxi se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente.

45 "Ariilo-alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical de la fórmula -R_n-R_i en donde R_n Es un radical alquilo no ramificado que tiene uno a seis carbonos y R_i es un grupo ariilo adherido al carbono terminal del radical alquilo.

50 "Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o bicíclico no aromático estable que consiste únicamente de átomos de hidrógeno y de carbono, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene de tres a doce átomos de carbono, y que es saturado o insaturado y se une al resto de la molécula mediante un enlace único, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la especificación, el término "cicloalquilo" significa que incluye radicales cicloalquilo que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-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) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada

5 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 un alquileo o alquileo de cadena recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye.

"Cicloalquilo C_3-C_6 " se refiere a un radical cicloalquilo como se definió anteriormente que tiene tres a seis átomos de carbono. El radical Cicloalquilo C_3-C_6 se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo cicloalquilo.

10 "Cicloalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical cicloalquilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilo C_3-C_{12} se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo cicloalquilo.

15 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_d$ en donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un radical cicloalquilo. La parte alquilo del radical cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un radical alquilo.

"Cicloalquilalquilo C_4-C_{12} " se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se definió anteriormente que tiene cuatro a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C_4-C_{12} se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo cicloalquilalquilo.

"Halo" se refiere un bromo, cloro, flúor o yodo.

20 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil -2- fluoroetilo, 3-bromo- 2-fluoropropilo, 1-bromometil -2- bromoetilo, y similares. La parte alquilo del haloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

25 "Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, 2-bromoetenilo, 3-bromoprop -1- enilo, y similares. La parte del radical alquenilo del haloalquenilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

30 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno o azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas fusionados o de puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo se puede oxidar opcionalmente; el átomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente; y el radical heterociclilo puede ser parcialmente o completamente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1- oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la especificación, el término "heterociclilo" significa que incluye los radicales heterociclilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (en donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o un alquileo o alquileo de cadena recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye.

50 "Heterociclilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce carbonos. El heterociclilo C_3-C_{12} se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ en donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se puede unir al radical alquilo al átomo de nitrógeno. La parte alquilo del

heterociclilalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heterociclilo.

5 "Heterociclilalquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical heterociclilalquilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce carbonos. El radical heterociclilalquilo C₃-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heterociclilalquilo.

10 "Heteroarilo" se refiere a un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros que consiste de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados p puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo se pueden oxidar opcionalmente; el átomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaphthofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranoilo, benzopiranoilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-
15 a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 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 indique específicamente otra cosa en la especificación, el término "heteroarilo" significa que incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, nitro, -
20 R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, R¹⁵-C(O)R¹⁴, R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en 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 un alquileo o alquileo de cadena recta o ramificada; y cada R¹⁶ es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye.

30 "Heteroarilo C₁-C₁₂" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que tiene uno a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilo C₁-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

35 "Heteroarilo C₅-C₁₂" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que tiene cinco a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilo C₅-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_f en donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo. La parte alquilo del heteroarilalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

40 "Heteroarilalquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical heteroarilalquilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilalquilo C₃-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heteroarilalquilo.

45 "Heteroarilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_dR_f en donde R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical heteroarilcicloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo cicloalquilo. La parte heteroarilo del radical heteroarilcicloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

50 "Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_f en donde R_b es un radical alquenilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquenilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo. La parte del radical alquenilo del heteroarilalquenilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquenilo.

"Hidroalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_a-OH en donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo se puede unir al radical alquilo radical en cualquier carbono dentro del radical alquilo.

La parte alquilo del grupo hidroxialquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

5 "Hidroxialquilo C₂-C₁₂" se refiere a un radical hidroxialquilo como se definió anteriormente que contiene dos a doce átomos de carbono. La parte alquilo del hidroxialquilo C₂-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Hidroxialquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical hidroxialquilo como se definió anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. La parte alquilo del hidroxialquilo C₃-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

10 "Hidroxialquilo C₇-C₁₂" se refiere a un radical hidroxialquilo como se definió anteriormente que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte alquilo del hidroxialquilo C₇-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

15 "Hidroxialqueno" se refiere a un radical de la fórmula -R_c-OH en donde R_c es un radical alqueno como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo se puede unir al radical alqueno en cualquier carbono dentro del radical alqueno. La parte del radical alqueno del grupo hidroxialqueno se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alqueno.

"Hidroxialqueno C₂-C₁₂" se refiere a un radical hidroxialqueno como se definió anteriormente que contiene dos a doce átomos de carbono. La parte del radical alqueno del hidroxialqueno C₂-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alqueno.

20 "Hidroxialqueno C₃-C₁₂" se refiere a un radical hidroxialqueno como se definió anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. La parte del radical alqueno del hidroxialqueno C₃-C₁₂ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alqueno.

"Hidroxialquilo C₁-C₆" se refiere a un radical de la fórmula -R_h-OH en donde R_h es un radical alquilo no ramificado que tiene uno a seis carbonos y el radical hidroxilo se adhiere al carbono terminal.

25 "Trihaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por tres radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo. La parte alquilo del trihaloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Trihaloalquilo C₁-C₆" se refiere a un radical trihaloalquilo como se definió anteriormente having uno a seis átomos de carbono. El trihaloalquilo C₁-C₆ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo trihaloalquilo.

30 "Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_g en donde R_g es un grupo trihaloalquilo como se definió anteriormente. La parte trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo trihaloalquilo.

35 "Trihaloalcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical trihaloalcoxi como se definió anteriormente que tiene uno a seis átomos de carbono. El grupo trihaloalcoxi C₁-C₆ se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo trihaloalcoxi.

40 "Una estructura multianillo" se refiere a un sistema de anillo multicíclico que comprende de dos a cuatro anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se definió anteriormente. Cada cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo cicloalquilo. Cada arilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo arilo. Cada heterocíclico se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heterocíclico. Cada heteroarilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo. Los anillos se pueden unir a otro a través de enlaces directos o algunos o tales anillos se pueden fusionar entre sí. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a un radical cicloalquilo sustituido por el grupo arilo; un grupo cicloalquilo se sustituye por un grupo arilo, que, a su vez, se sustituye por otro grupo arilo; y así sucesivamente.

45 "Profármacos" significa que indica un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o mediante solvolisis a 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 en necesidad del mismo, pero se convierte in vivo en un compuesto activo de la invención. Los profármacos se transforman rápidamente típicamente in vivo para producir el compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El compuesto de profármaco frecuentemente

50

ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retrasada en un organismo de mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se proporciona un discusión de los 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 and Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan completamente aquí como referencia.

El término "profármaco" también significa que incluye cualesquier portadores unidos covalentemente que liberan el compuesto activo de la invención in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención en tal forma que las modificaciones se derivan, en manipulación de rutina o in vivo, en el compuesto progenitor de la invención. Los profármacos incluyen los compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco del compuesto de la invención a un sujeto mamífero, se divide para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos de la invención y similares.

"Compuesto estable" y "estructura estable" significa que indican un compuesto que es suficientemente robusto para el aislamiento de supervivencia en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde ocurre dicho evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no puede ser sustituido y que la descripción incluye radiales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

"Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, aglutinante, agente endulzante, diluyente, conservante, tinte/colorante, mejorador del sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente, o emulsificada que se ha aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos cuando es aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición ácida y base.

"Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen las propiedades y efectividad biológica de las bases libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitado a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no limitado a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido camfórico, ácido camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hippúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno -2- sulfónico, ácido 1-hidroxi -2- naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen las propiedades y efectividad biológica de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables. Las sales se preparan de la adición de una base inorgánica o base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobree, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, tales como resinas de amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2- dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína,

benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purines, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

5 Frecuentemente las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. 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 de 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 un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como también las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser
10 solvatos verdaderos, aunque en otros casos, el compuesto de la invención puede retener únicamente agua espontánea o ser una mezcla de agua más algún solvente espontáneo.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio aceptado de manera general en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a los mamíferos, por ejemplo, humanos. Tal medio incluye todos los portadores, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables
15 de los mismos.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un humano, es suficiente para efectuar tratamiento, como se define adelante, de una enfermedad o afección mediada por SCD en el mamífero, preferiblemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del
20 compuesto, la afección y su severidad, y la edad del mamífero que se va a tratar, pero se puede determinar rutinariamente por una persona medianamente experta en la técnica por su propio conocimiento y en esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento" como se utiliza aquí cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un humano, que tiene la enfermedad o trastorno de interés, e incluye:

25 (i) prevenir la enfermedad o afección de ocurrencia en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto a la afección pero que todavía no se ha diagnosticado como que la tiene;

(ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, contrarrestar su desarrollo; o

(iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar regresión de la enfermedad o afección.

30 Como se utiliza aquí, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden utilizar intercambiamente o pueden ser diferentes en que la afección o malignidad particular no puede tener un agente causativo conocido (ya que la etiología aún no se ha trabajado) y por lo tanto no se reconoce como una enfermedad pero solo como una afección o síndrome indeseable, en donde un conjunto más o menos específico de síntomas se ha identificado por los médicos.

35 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así surgir como enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención significa que incluye todos tales posibles isómeros, así como también sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- utilizando
40 sintonas quirales o reactivos quirales, o se resuelven utilizando técnicas convencionales, tales como HPLC utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos aquí contiene enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De forma similar, tales formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

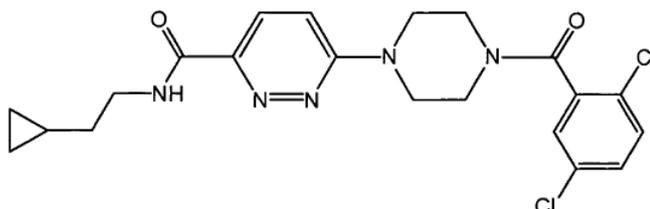
45 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto hecho de los mismos átomos unido por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes de espejos no sobrepuestas entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

50 El protocolo de nombre químico y los diagramas de estructura utilizados aquí se emplean y se basan en los características de nombre químico como se utiliza por Chemdraw versión 7.0.1 (disponible de CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Para nombres químicos de complejo empleados aquí, un grupo de sustituyente se nombró anteriormente el grupo al cual este se une. Por ejemplo, el ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo

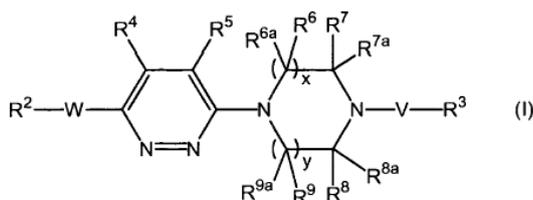
con el sustituyente de ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, todos los enlaces se identifican, excepto para algunos átomos de carbono que se asume que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

- 5 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (III), como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, en donde x y y son ambos 1; V es -C(O)-; W es -N(R¹)C(O)-; R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno; R² es 2- ciclopropiletilo y R³ es 2,5-diclorofenilo, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



se denomina aquí como (2- ciclopropiletilo) amida de ácido 6-[4 -(2,5- Diclorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

- 10 Ciertos grupos radicales de los compuestos de la invención se describen aquí como ligados entre las partes de los compuestos de la invención. Por ejemplo, en la siguiente fórmula (I):



- 15 W se describe por ejemplo, como -N(R¹)C(O)-, -C(O)N(R¹)-, o -N(R¹)C(O)N(R¹)-; y V se describe como -C(O)-, -C(S)- o -C(R¹⁰)-. Esta descripción significa describir un grupo W unido al grupo R² como sigue: R²-N(R¹)C(O)-, R²-C(O)N(R¹)-, o R²-N(R¹)C(O)N(R¹)-; y significa que describe un grupo V unido al grupo R³ como sigue: -C(O)-R³, -C(R¹⁰)-R³, o -C(S)-R³. En otras palabras, la descripción de los grupos de ligado W y V significa que se leen de izquierda a derecha en vista de la fórmula (I) como se describió anteriormente.

Realizaciones de la Invención

- 20 En una realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, un grupo de los compuestos de la fórmula (II) está dirigido a los compuestos en donde x y y son cada uno 1; W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-; cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆; R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₇-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₇-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₁₃-C₁₉, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R² se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₃-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialqueno C₃-C₁₂, alcoxi C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, C₅-C₁₂ heteroarilo y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R³ se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, halo, ciano, nitro, hidroxilo, -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo o aralquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆. De este grupo de los compuestos de la fórmula (II), un subgrupo de compuestos está dirigido a los compuestos en donde W es -N(R¹)C(O)-; R¹ es hidrógeno; R² es cicloalquilalquilo C₄-C₁₂; R³ es alquilo C₃-C₁₂ o alquenilo C₃-C₁₂, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más grupos halo; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno. Otro subgrupo de este grupo de los compuestos de la fórmula (II) está dirigido a compuestos en donde W es -N(R¹)C(O)-; R¹ es hidrógeno; R² es cicloalquilalquilo C₄-C₁₂; R³ es cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, trihaloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno. Otro subgrupo de este grupo de los compuestos de la fórmula (II) está

dirigido a compuestos en donde W es $-N(R^1)C(O)-$; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} y R^3 es hidroxialquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$, y R^{9a} son cada uno hidrógeno. Otro subgrupo de este grupo de los compuestos de la fórmula (II) está dirigido a compuestos en donde W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; R^3 es alcoxi C_3-C_{12} ; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de los compuestos de la fórmula (II) está dirigido a compuestos en donde W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} ; R^3 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo o trihaloalquilo C_1-C_6 ; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de los compuestos de la fórmula (II) está dirigido a compuestos en donde W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; R^3 es heterociclilo C_3-C_{12} o heteroarilo C_5-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 o aralquilo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, un grupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es $-C(O)-$ o $-C(S)-$; W se selecciona de $-C(O)N(R^1)-$ y $-N(R^1)C(O)-$; cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 , alcoxilalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; cada R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o R^6 y R^{6a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

De este grupo de los compuestos de la fórmula (III), un subgrupo de compuestos está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es $-C(O)-$ o $-C(S)-$; W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y $R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9$, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

De este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III), un conjunto de compuestos está dirigido a compuestos en donde R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde V es $-C(O)-$; R^2 es alquilo C_1-C_{12} o alquenilo C_2-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ariloxi, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde V es $-C(O)-$; R^2 es hidroxialquilo C_2-C_{12} o hidroxialquenilo C_2-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido por uno o más los grupos halo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde V es -C(O)-; R² es aralquilo C₇-C₁₂, en donde la parte arilo del grupo aralquilo C₇-C₁₂ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo y arilo, y la parte alquilo del grupo aralquilo C₇-C₁₂ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -OR¹¹ y -OC(O)R¹¹; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂ y cicloalquilo; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde V es -C(O)-; R² es alcoxi C₁-C₆ o alcoxilalquilo C₃-C₁₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo o Cicloalquilo C₃-C₆; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂ y cicloalquilo; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde V es -C(O)-; R² es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde V es -C(O)-; R² es heteroarilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂ y trihaloalquilo C₁-C₆; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

De este conjunto de los compuestos de la fórmula (III), un subconjunto de compuestos está dirigido a compuestos en donde heteroarilo C₁-C₁₂ se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, purinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo y piridazinilo.

Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde V es -C(O)-; R² es C₃-C₁₂ heterociclilo, heterociclilalquilo C₃-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂ y trihaloalquilo C₁-C₆; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Del grupo de los compuestos de la fórmula (III) como se estableció anteriormente, otro subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es -C(O)-; W es -C(O)N(R¹)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

De este subgrupo de compuestos, un conjunto de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OR¹¹, alquilo C₁-C₃, trihaloalquilo C₁-C₆ o arilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde R² es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ o alcoxilalquilo C₃-C₁₂, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo y arilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆; cada R¹¹ se selecciona

independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

5 Otro conjunto de este subgrupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo y arilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆; cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

10 En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, otro grupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es -C(O)-; W es -N(R¹)C(O)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es ciclopropiletilo o ciclopropilmetilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

15 En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, otro grupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es -C(O)-; W es -N(R¹)C(O)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por -C(O)OR¹¹; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

20 En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, otro grupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es -C(O)-; W es -N(R¹)C(O)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es 2-feniletilo o 3-fenilpropilo en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro o -OR¹¹; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

30 En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, otro grupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es -C(O)-; W es -C(O)N(R¹)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo o ciclopentiletilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

35 En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, otro grupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es -C(O)-; W es -C(O)N(R¹)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es alquilo C₁-C₆; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro o trifluorometilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

40 En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, otro grupo de los compuestos de la fórmula (III) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; V es -C(O)-; W es -C(O)N(R¹)-; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es 3-fenilpropilo; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro o trifluorometilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

45 En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, un grupo de los compuestos de la fórmula (IV) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; cada R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₃-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialqueno C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R² se sustituye 50 opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₃-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, C₃-C₁₂ hidroxialqueno, alcoxi C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; en donde cada uno de los grupos anteriores R³ se sustituyen 55 opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, halo, ciano, nitro, hidroxilo, -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R⁴ y R⁵ se

seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos son un grupo oxo mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o uno de R^6 , R^{6a} , R^7 , y R^{7a} junto con uno de R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , C_3-C_6 alquilo, arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

De este grupo de los compuestos de la fórmula (IV), un subgrupo de compuestos está dirigido a compuestos en donde R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de los compuestos de la fórmula (IV) está dirigido a compuestos en donde R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, $-OR^{11}$ o alquilo C_1-C_3 ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de los compuestos de la fórmula (IV) está dirigido a compuestos en donde R^2 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, $-OR^{11}$ o alquilo C_1-C_3 ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de los compuestos de la fórmula (IV) está dirigido a compuestos en donde R^2 es alquilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_3-C_{12} o alcoxialquilo C_3-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, $-OR^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, otro grupo de los compuestos de la fórmula (IV) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es bencilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, otro grupo de los compuestos de la fórmula (IV) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno 1; cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es pentilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención como se estableció anteriormente en el Resumen de la invención, un grupo de los compuestos de la fórmula (Va) está dirigido a compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1; W es $-N(R^1)C(O)-$; cada R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_7-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; cada R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; cada R^3 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$; R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

De este grupo de los compuestos de la fórmula (Va), un subgrupo de compuestos está dirigido a compuestos en donde R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C_1-C_6 , $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

Las realizaciones específicas de los grupos descritos anteriormente, se describen aquí los subgrupos y conjuntos de los compuestos de la fórmula (II), (III), (IV) y (Va) en los Ejemplos establecidos adelante.

- 10 En una realización, los métodos de la invención están dirigidos hacia el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por desaturasa estearoil-CoA (SCD), especialmente SCD humano (hSCD), preferiblemente enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos de metabolismo de lípidos, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípido de plasma, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.
- 15 La presente invención también se relaciona con la 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 portador farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos de metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente a mamífero, más preferiblemente un paciente humano. En una
- 20 realización de tal composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tal como triglicéridos y 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

- 25 La presente invención se relaciona con compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para utilizar los compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por desaturasa estearoil-CoA (SCD), especialmente SCD humano (hSCD), preferiblemente enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos de metabolismo de lípidos, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípido de plasma, especialmente enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares, al administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un agente que
- 30 modula, que inhibe especialmente el SCD.

- En general, la presente invención proporciona un método para tratar un paciente para, o proteger un paciente de desarrollar, una enfermedad relacionada con dislipidemia y/o un trastorno del metabolismo de lípidos, en donde los niveles de lípido en un animal, especialmente un humano, están por fuera del rango normal (es decir, nivel de lípidos anormal, tal como niveles de lípidos en plasma), especialmente niveles mayores de lo normal, preferiblemente en
- 35 donde dicho es un ácido graso, tal como un ácido graso complejo o libre, triglicéridos, fosfolípidos, o colesterol, tal como cuando se elevan los niveles de colesterol LDL o se reducen los niveles de colesterol HDL, o cualquier combinación de estos, en donde dicha afección o enfermedad relacionada con lípidos es una enfermedad o afección mediada por SCD, que comprende administrar a un animal, tal como un mamífero, especialmente un paciente humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica
- 40 que comprende un compuesto de la invención en donde el compuesto modula la actividad de SCD, preferiblemente SCD1 humano.

Los compuestos de la invención modulan, preferiblemente inhiben, la actividad de las enzimas humanas SCD, especialmente SCD1 humano.

- 45 El valor general de los compuestos de la invención en modular, especialmente inhibir, la actividad de SCD se puede determinar utilizando el ensayo descrito adelante en el Ejemplo 33. Alternativamente, el valor general de los compuestos en el tratamiento de trastornos y enfermedades se puede establecer en modelos de animal estándar en la industria para demostrar la eficacia de los compuestos en tratar obesidad, diabetes o niveles elevados de triglicéridos o colesterol o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Tales modelos incluyen ratas fa/fa obesas Zucker (disponibles de Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianápolis, Indiana)), o la rata obesa diabética Zucker (ZDF/GmiCrl-fa/fa) (disponible de Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)).
- 50

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de desaturasas delta-9 y son útiles para tratar enfermedades y trastornos en humanos y otros organismos, que incluyen todas aquellas enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de la actividad biológica aberrante de desaturasa delta-9 o que se pueden aliviar mediante la modulación de la actividad biológica desaturasa delta-9.

5 Como se define aquí, una enfermedad o afección mediada por SCD incluye pero no se limita a una enfermedad o afección que es, o se relaciona con, enfermedad cardiovascular, dislipidemias (que incluyen pero no se limitan a trastornos de niveles en suero de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, Índice de Desaturación de ácidos grasos (por ejemplo la relación de 18:1/18:0 ácidos grasos, u otros ácidos grasos, como se define en cualquier parte aquí), colesterol, y colesterol total, hipercolesterolemia, así como también trastornos de colesterol (que incluyen trastornos caracterizados por transporte de colesterol inverso defectuoso), hiperlipidemia combinada familiar, enfermedad de arteria coronaria, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, enfermedad (que incluye pero no se limita a apoplejía, apoplejía isquémica y ataque isquémico transitorio (TIA)), enfermedad vascular periférica, y retinopatía isquémica. En una realización preferida, los compuestos de la invención, en un paciente, aumentarán los niveles HDL y/o reducirán los niveles de triglicéridos y reducirán los niveles de colesterol LDL o no HDL.

15 Una enfermedad o afección mediada por SCD incluye síndrome metabólico (que incluye pero no se limita a dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, y hipercoagulabilidad), Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia reducida a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos de peso corporal (que incluyen pero no se limitan a obesidad, sobrepeso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, enfermedades relacionadas con leptina e índice de masa corporal. En una realización preferida, se utilizarán los compuestos de la invención para tratar diabetes mellitus y obesidad.

20 Como se utiliza aquí, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido utilizado para describir una afección que comprende combinaciones de diabetes Tipo II, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aumento del diámetro abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia.

25 Una enfermedad o afección SCD también incluye hígado graso, esteatosis hepática, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso en el embarazo, hepatitis inducida por fármaco, protoporfiria eritrohepática, trastornos de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma y afecciones relacionadas con las mismas.

30 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye pero no se limita a una enfermedad o afección que es, o se relaciona con hipertrigliceridemia primaria, o hipertrigliceridemia secundaria con otro trastorno o enfermedad, tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica familiar, deficiencia de lipasa lipoproteína, deficiencia de apolipoproteína (tal como deficiencia de ApoCII o deficiencia de ApoE), y similares, o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o no específica.

35 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye un trastorno de un trastorno de ácido graso poliinsaturado (PUFA), o un trastorno de la piel, que incluye pero no se limita a eczema, acné, soriasis, formación o prevención de cicatriz queloide, enfermedades relacionadas con la producción o secreciones de las membranas mucosas, tal como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de cera, y similares.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye inflamación, sinusitis, asma, panaeatitis, osteoartritis, artritis reumatoides, fibrosis quística, y síndrome premenstrual.

40 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye pero no se limita a una enfermedad o afección que es, o se relaciona con cáncer, neoplasia, malignidad, metástasis, tumores (benigno o maligno), carcinogenia, hepatomas y similares.

45 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una afección en donde se desea aumentar la masa corporal magra o masa de músculo magro, al igual que es deseable mejorar el desempeño a través de la construcción músculo. También se incluyen aquí las miopatías y miopatías de lípido tal como deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina (CPT I o CPT II). Tales tratamientos son útiles en humanos y en ganadería, que incluyen la administración a animales domésticos bovinos, porcinos o aviares o cualquier otro animal para reducir la producción de triglicéridos y/o proporcionar productos alimenticios para animales más magros y/o saludables.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que es, o se relaciona con, enfermedades neurológicas, trastornos siquiátricos, esclerosis múltiple, enfermedades de los ojos, y trastornos inmunes.

50 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que es, o se relaciona con, enfermedades o infecciones víricas que incluyen pero no se limitan a todos los virus de ARN de cepa positiva, coronavirus, virus SARS, coronavirus asociado con SARS, Togavirus, Picornavirus, Coxsackievirus, virus de Fiebre Amarilla, Flaviviridae, ALFAVIRUS (TOGAVIRIDAE) que incluye virus de la rubéola, virus de encefalitis equina oriental, virus de encefalitis equina occidental, virus de encefalitis equina Venezolana, virus Sindbis, virus Semliki,

5 virus Chikungunya, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus Mayaro, Alfavirus; ASTROVIRIDAE que incluye
 Astrovirus, Astrovirus Humanos; CALICIVIRIDAE que incluye exantema Vesicular de virus de cerdos, virus Norwalk,
 Calicivirus, calicivirus Bovino, calcivirus de cerdos, Hepatitis E; CORONAVIRIDAE que incluye Coronavirus, virus
 SARS, virus de bronquitis infecciosa Aviar, coronavirus Bovino, coronavirus Canino, virus de peritonitis infecciosa
 10 Felino, coronavirus 299E Humano, coronavirus OC43 Humano, virus de hepatitis de Murino, virus de diarrea
 epidémica Porcino, virus de encefalomiелitis de hemaglutinina Porcino, virus de gastroenteritis transmisible Porcino,
 coronavirus de Rata, coronavirus de Pavo, coronavirus de Conejo, virus Breda; FLAVIVIRIDAE que
 incluye virus de Hepatitis C, virus del Nilo Occidental, virus de Fiebre Amarilla, virus de encefalitis St. Louis, Grupo
 de Dengue, virus de la Hepatitis G, virus de encefalitis Japonesa B, virus de encefalitis Murray Valley, virus de
 15 encefalitis de Europa Central transmitida por garrapatas, virus de encefalitis del lejano oriente transmitida por
 garrapatas, virus Kyasanur forest, virus de la enfermedad de Louping, virus Powassan, virus de fiebre hemorrágica
 Omsk, virus Kumilinge, virus hypr Absetarov anzalova, virus Ilheus, virus de encefalitis Rocío, virus Langat,
 Pestivirus, diarrea vírica Bovina, virus del cólera porcino, Grupo Rio Bravo, Grupo Tyuleniy, Grupo Ntaya, Grupo
 Uganda S, Grupo Modoc; PICORNAVIRIDAE que incluye virus Coxsackie A, Rinovirus, virus de la Hepatitis A, virus
 de Encefalomiocarditis, Mengovirus, virus ME, poliovirus 1 Humano, Coxsackie B; POTYVIRIDAE que incluye
 20 Potivirus, Rimovirus, Bimovirus. Adicionalmente esta puede ser una enfermedad o infección provocada por o ligada a
 virus de la Hepatitis, virus de Hepatitis B, virus de Hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y similares.
 Las infecciones víricas que se pueden tratar incluyen aquellas en donde el virus emplea un intermedio de ARN como
 parte del ciclo de replicación (hepatitis o VIH); adicionalmente puede ser una enfermedad o infección provocada o
 ligada a la cepa de ARN negativa tal como los virus de influenza y parainfluenza.

25 Los compuestos identificados en la presente especificación inhiben la desaturación de diversos ácidos grasos (tal
 como la desaturación C9-C10 de estearoil-CoA) que se lleva a cabo mediante desaturasas delta-9, tal como
 desaturasa estearoil-CoA 1 (SCD1). Como tal estos compuestos inhiben la formación de diversos ácidos grasos y
 metabolitos de etapa posterior de estos. Esto puede conducir a una acumulación de estearoil-CoA o palmitoil-CoA y
 otros precursores en la etapa anterior de diversos ácidos grasos; que puede resultar posiblemente en un circuito de
 30 carga negativa que provoca un cambio general en el metabolismo de los ácidos grasos. Cualquiera de estas
 consecuencias puede finalmente ser responsable del beneficio terapéutico general proporcionado por estos
 compuestos.

35 Típicamente, un agente terapéutico inhibidor de SCD exitoso cumplirá con algunos o todos los siguientes criterios.
 La disponibilidad oral se ser o por encima de 20 %. La eficacia del modelo animal es menor de aproximadamente 2
 mg/Kg, 1 mg/Kg, o 0.5 mg/Kg y la dosis humana objetivo está entre 50 y 250 mg/70 Kg, aunque pueden ser
 aceptables dosis por fuera de este rango. ("mg/Kg" significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa
 corporal del sujeto a quien se le administra). El índice terapéutico (o relación de dosis tóxica a dosis terapéutica)
 debe ser mayor de 100. La potencia (cuando se expresa por el valor IC_{50}) debe ser menor de 10 μ M, preferiblemente
 40 por debajo de 1 μ M y más preferiblemente por debajo de 50 nM. El IC_{50} ("Concentración Inhibidora - 50%") es una
 medición de la cantidad de compuesto requerida para lograr 50% de inhibición de la actividad SCD, durante un
 periodo específico, en un ensayo de actividad biológica SCD. Cualquier proceso para medir la actividad de las
 enzimas SCD, preferiblemente enzimas SCD de ratón o de humano, se puede utilizar para ensayar la actividad de
 los compuestos útiles en los métodos de la invención en la inhibición de dicha actividad SCD. Los compuestos de la
 45 invención demuestran un IC_{50} en un ensayo microsómico de 15 minutos de preferiblemente menos de 10 μ M, menos
 de 5 μ M, menos de 2.5 μ M, menos de 1 μ M, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM, menos de
 100 nM, menos de 50 nM, y más preferiblemente menos de 20 nM. El compuesto de la invención puede mostrar
 inhibición reversible (es decir, inhibición competitiva) y preferiblemente no inhibe otras proteínas de unión a hierro.
 La dosificación requerida debe ser preferiblemente no más de aproximadamente una vez o dos veces por día o
 durante la comida.

50 La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores SCD se lleva a cabo utilizando la enzima SCD
 y el procedimiento de ensayo microsómico descrito en Brownlie et al, supra. Cuando se prueba en este ensayo, los
 compuestos de la invención tienen menos de 50% de actividad SCD restante en concentración 10 μ M del compuesto
 de prueba, preferiblemente menos de 40% de actividad SCD restante en concentración 10 μ M del compuesto de
 prueba, más preferiblemente menos de 30% de actividad SCD restante en concentración 10 μ M del compuesto de
 prueba, y aún más preferiblemente menos de 20% de actividad SCD restante en concentración 10 μ M del
 compuesto de prueba, demostrando por lo tanto que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la
 actividad SCD.

55 Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación estructura-actividad (SAR) entre los compuestos
 de prueba y SCD. Ciertos grupos R tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis SAR es
 una de las herramientas que aquellos expertos en la técnica pueden emplear para identificar las realizaciones
 preferidas de los compuestos de la invención para uso como agentes terapéuticos.

60 Otros métodos para probar los compuestos descritos aquí también están fácilmente disponibles para aquellos
 expertos en la técnica. Así, adicionalmente, dicho contacto se puede llevar a cabo in vivo. En tal realización, dicho
 contacto en la etapa (a) se lleva a cabo al administrar dicho agente químico a un animal afligido con un trastorno

relacionado con triglicéridos (TG)- o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y detectar posteriormente un cambio en el nivel en plasma de los triglicéridos en dicho animal identificando por lo tanto un agente terapéutico útil en tratar un trastorno relacionado con triglicéridos (TG)- o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En tal realización, el animal puede ser un humano, tal como un paciente humano afligido con tal trastorno y en necesidad de tratamiento de dicho trastorno.

En realizaciones específicas de tales procesos in vivo, dicho cambio en la actividad SCD1 en dicho animal es una reducción de la actividad, preferiblemente en donde dicho agente que modula SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de una desaturasa delta- 5, desaturasa delta-6 o sintetasa de ácidos grasos.

Los sistemas modelo útiles para la evaluación del compuesto pueden incluir, pero no se limitan a, el uso de microsomas de hígado, tal como ratones que se han mantenido en una dieta alta en carbohidratos, o de donantes humanos, que incluye personas que sufren de obesidad. También se pueden utilizar estirpes celulares inmortalizadas, tal como HepG2 (de hígado humano), MCF-7 (de cáncer de mama humano) y 3T3-L1 (de adipocitos de ratón). Las estirpes celulares primarias, tales como hepatocitos primarios de ratón, también son útiles en probar los compuestos de la invención. Cuando se utilizan animales completos, los ratones utilizados como una fuente de células de hepatocitos primarios también se pueden utilizar cuando los ratones se han mantenido en una dieta alta en carbohidratos para aumentar la actividad de SCD en los microsomas y/o para elevar el nivel en plasma de los triglicéridos (es decir, la relación 18:1/18:0); alternativamente se pueden utilizar ratones en una dieta normal o ratones con nivel de triglicéridos normal. Los modelos de ratón que emplean ratones transgénicos diseñados para hipertrigliceridemia también están disponibles como es la base de datos de fenómenos de ratón. Los conejos y hámsteres también son útiles como modelos de animal, especialmente aquellos que expresan CETP (proteína de transferencia de éster colesterol).

Otro método adecuado para determinar la eficacia in vivo de los compuestos de la invención es medir indirectamente su impacto en la inhibición de la enzima SCD al medir el Índice de Desaturación de un sujeto después de la administración del compuesto. El "Índice de Desaturación" cuando se emplea en esta especificación significa la relación del producto sobre el sustrato para la enzima SCD cuando se mide de una muestra de tejido dada. Esto se puede calcular utilizando tres ecuaciones diferentes 8:1 n-9/18:0 (ácido oleico sobre ácido esteárico); 16:1 n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico); y/o 16:1 n-7 + 18:1 n- 7/16:0 (mide todos los productos de reacción de 16:0 desaturación sobre sustrato 16:0). El Índice de Desaturación se mide principalmente en triglicéridos en plásmido o hígado, pero también se puede medir en otras fracciones de lípido seleccionadas a partir de una variedad de tejidos. El Índice de Desaturación, hablando de manera general, es una herramienta para el perfil de lípido de plasma.

Un número de enfermedades y trastornos humanos son el resultado de la actividad biológica aberrante de SCD1 y se pueden aliviar mediante la modulación de la actividad biológica SCD1 utilizando los agentes terapéuticos de la invención.

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

Al llevar a cabo los procesos de la presente invención se entiende por supuesto que la referencia a reguladores particulares, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares no está destinada a limitar, pero se lee con el fin de incluir todos los materiales relacionados que una persona medianamente experta en la técnica reconocería como que son de interés o de valor en el contexto particular en el que se presenta la discusión. Por ejemplo, es frecuentemente posible sustituir un sistema regulador o medio de cultivo por otro y aún lograr resultados similares, sino idénticos. Aquellos expertos en la técnica sabrán suficientemente de tales sistemas y metodologías con el fin de ser capaces, sin la debida experimentación, de hacer tales sustituciones como servirá óptimamente para sus propósitos en utilizar los métodos y procedimientos descritos aquí.

Composiciones Farmacéuticas de la Invención y Administración

La presente invención también se relaciona con la composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención descritos aquí. En una realización, la presente invención se relaciona con una composición que comprende los compuestos de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos de metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente a mamífero, más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, 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.

Las composiciones farmacéuticas útiles aquí también contienen un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que en sí mismo no induce la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición, y que se puede administrar sin toxicidad indebida. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. La discusión de los portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes, y otros excipientes se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition).

Aquellos expertos en la técnica sabrán como determinar las dosis adecuadas de los compuestos para uso en tratar las enfermedades y trastornos contemplados aquí. Las dosis terapéuticas se identifican de manera general a través de un estudio de rango de dosis en humanos con base en la evidencia preliminar derivada de estudios de animal. Las dosis pueden ser suficientes para resultar en un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos colaterales inesperados para el paciente. Puede ser aceptable el rango de dosificación preferido para un animal es 0.001 mg/Kg a 10,000 mg/Kg, que incluye 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg y 2.0 mg/Kg, a dosis por fuera de este rango. Puede ser satisfactorio el esquema de dosificación puede ser una vez o dos veces por día, aunque más frecuentemente o menos frecuentemente.

Aquellos expertos en la técnica también son familiares con la determinación de los métodos de administración (oral, intravenosa, inhalación, sub-cutánea, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otras materias relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto en necesidad de estos.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención se pueden utilizar en estudios in vitro o in vivo como agentes de ejemplo para propósitos comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento de, o protección de, las diversas enfermedades descritas aquí.

Preparación de los Compuestos de la Invención

Se entiende que en la siguiente descripción, combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas descritas se pueden permitir solo si tales contribuciones resultan en compuestos estables.

También se apreciará por aquellos expertos en la técnica que en el proceso descrito adelante pueden ser necesarios los grupos funcionales de compuestos intermedios para proteger mediante los grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkylsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para fr amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen alquilo, arilo o ésteres arilalquilo.

Se pueden agregar grupos protectores o se retiran de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica y como se describe aquí.

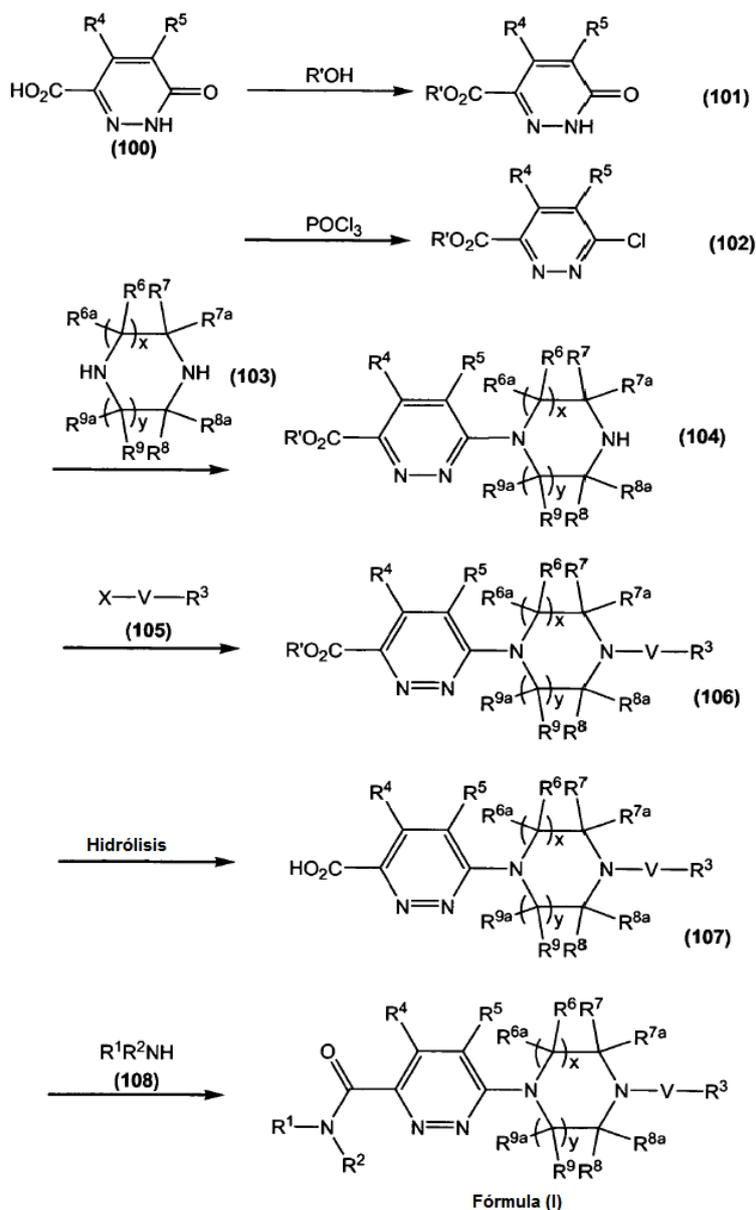
El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley. El grupo protector puede ser una resina de polímero tal como una resina Wang o una resina 2-clorotritil-cloruro.

También se apreciará por aquellos expertos en la técnica, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención no pueden poseer actividad farmacológica como tal, estos se pueden administrar a un mamífero y luego se metabolizan en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados por lo tanto se pueden describir como profármacos "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran los métodos para hacer los compuestos de esta invención. Se entiende que un experto en la técnica será capaz de elaborar estos compuestos mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, se pueden obtener componentes de partida de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o se sintetizan de acuerdo con fuentes conocidas por aquellas personas medianamente versadas en la técnica (ver, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ta edición (Wiley, December 2000)) o se preparan como se describe en esta invención.

En general, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención en donde W es -N(R¹)C(O)- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 1

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica o mediante los métodos descritos aquí. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

Compuesto 101. Un ácido carboxílico de la fórmula (100) se puede convertir fácilmente a un éster de la fórmula (101) siguiendo el procedimiento estándar en la literatura conocido por un experto en la técnica.

Compuesto 102. Una mezcla de un compuesto de la fórmula (101) obtenido anteriormente y oxiclورو fosforoso se calienta cuidadosamente en reflujo durante 2-8 horas. La mezcla de reacción luego se enfría y se retira el exceso de oxiclورو fosforoso. El residuo luego se vierte en agua helada. El precipitado obtenido se recolecta mediante filtración, se lava con NaHCO₃ saturado y agua, y luego se seca para producir el compuesto de la fórmula (102).

Compuesto 104. Una mezcla del compuesto de la fórmula (102) (1 equivalente) y el compuesto de la fórmula (103) (3 equivalentes) es un solvente tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo pero no se limita a ser puesto en reflujo durante 1-4 horas. El solvente luego se retira in vacuo. El residuo que se disuelve es un solvente tal como diclorometano o acetato de etilo pero no se limita. La solución resultante se lava con agua, solución salina, y luego se seca. La fase orgánica se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto de la fórmula (104).

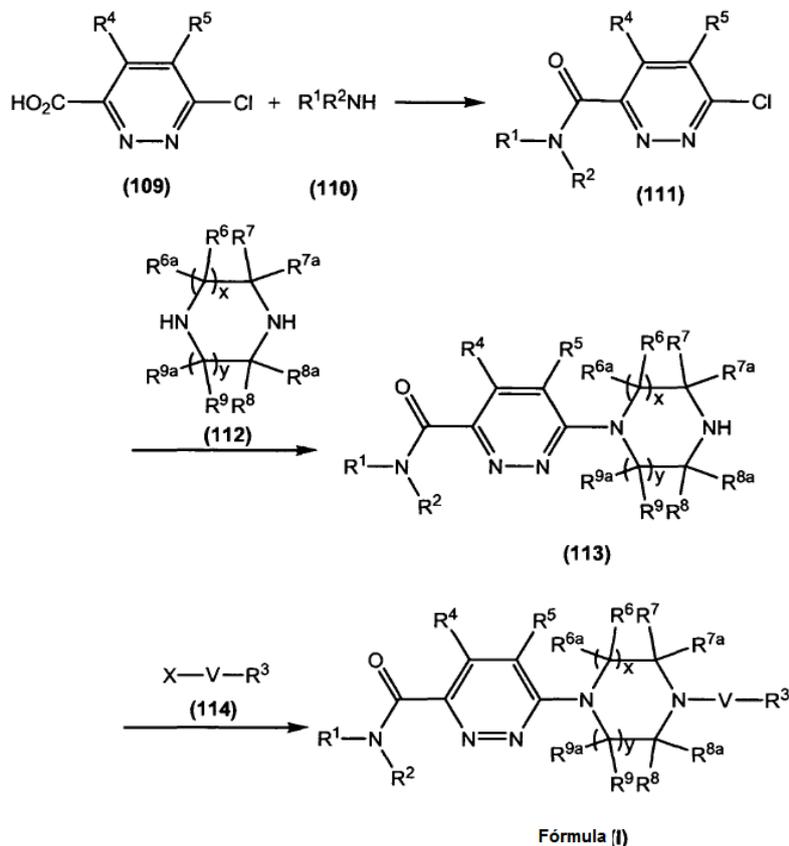
Compuesto 106. A una solución agitada del compuesto de la fórmula (104) (1 equivalente) es un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF se agrega la solución de un cloruro o bromuro de la fórmula (105) (1 equivalente) en la presencia de una base tal como trietilamina o base Hunigs a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6-18 horas y luego se detiene con agua. La fase orgánica se lava con agua, solución salina, se seca y luego se concentra in vacuo para proporcionar el producto de la fórmula (106) que se purifica adicionalmente mediante cromatografía o cristalización.

Compuesto 107. Una solución de un compuesto de la fórmula (106) obtenido anteriormente se disuelve en un solvente adecuado y el éster se convierte a un ácido carboxílico bajo una condición estándar conocida por un experto en la técnica para obtener el ácido carboxílico de la fórmula (107).

Compuesto de la fórmula (I). A una solución de un compuesto de la fórmula (107) (1 equivalente) es un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF pero no se limita a se agrega a base tal como trietilamina o base Hunigs pero no se limita a (2.5 equivalentes), seguido por la adición de un agente de acoplamiento tal como N-(3-dimetilaminopropil) - N'-etilcarbodiimida (1.1 equivalente). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a una hora y se agrega una amina de la fórmula (108) (1.1 equivalente). La mezcla se agita durante 8 - 24 horas, luego se lava con agua, se seca y se concentra in vacuo. La purificación mediante cromatografía de columna o cristalización de un solvente adecuado proporciona el compuesto de la fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención en donde W es -N(R¹)C(O)- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 2.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



20

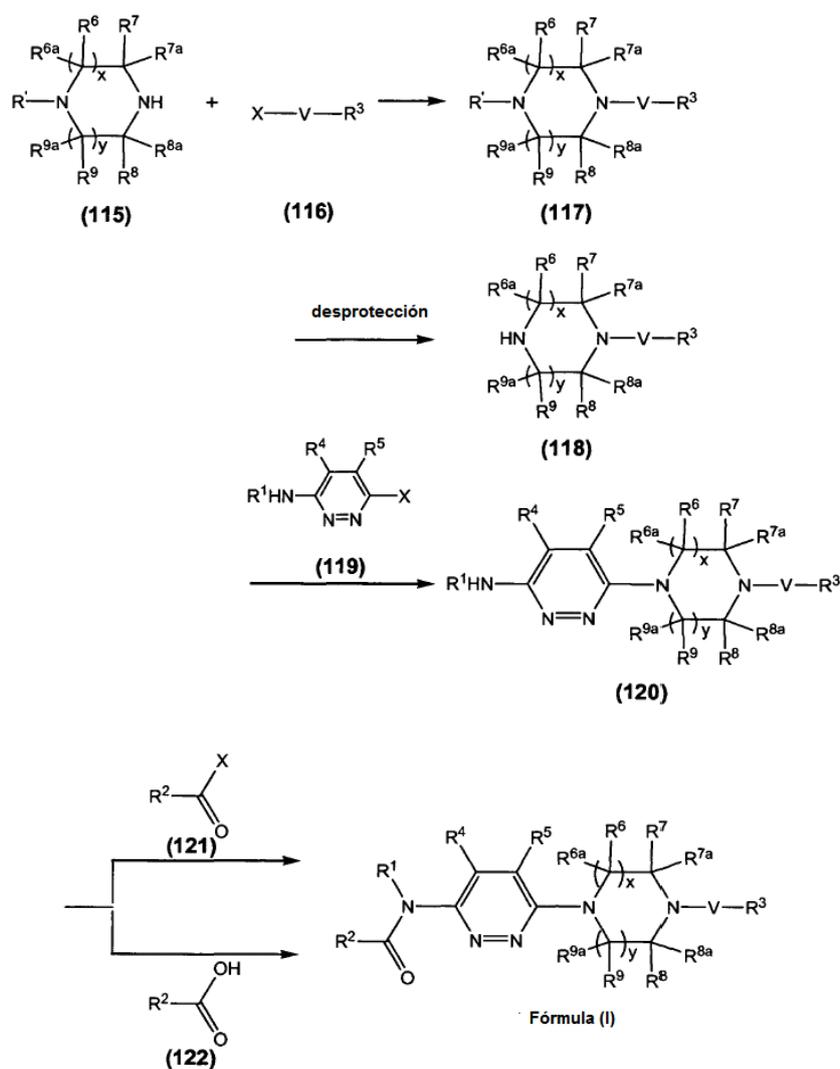
Los materiales de partida para el Esquema de Reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante los métodos descritos aquí. En general, los compuestos de la invención se preparan en el Esquema de Reacción anterior como sigue:

5 Compuesto 111. A una solución de ácido 6-cloropiridazinil -3- carboxílico sustituido de la fórmula (109) (1 equivalente) es un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF pero no se limita a agregar una base tal como trietilamina o base Hunigs pero no se limita a (2.5 equivalentes), seguido por la adición de un agente de acoplamiento tal como N-(3-dimetilaminopropil) - N'-etilcarbodiimida (1.1 equivalente). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a una hora y se agrega una amina de la fórmula (110) (1.1 equivalente). La mezcla se agita durante 8 - 24 horas, luego se lava con agua, se seca y se concentra in vacuo. La purificación mediante cromatografía de columna o cristalización de un solvente adecuado proporciona el compuesto de la fórmula (111).

10 Compuesto 113. Una mezcla del compuesto de la fórmula (111) (1 equivalente) y el compuesto de la fórmula (112) (3 equivalentes) es un solvente tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo pero no se limita a poner en reflujo durante 1-4 horas. El solvente luego se retira in vacuo. El residuo se disuelve en un solvente tal como diclorometano o acetato de etilo pero no se limita a. La solución resultante se lava con agua, solución salina, y luego se seca. La fase orgánica se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto de la fórmula (113).

15 Compuesto de la fórmula (I). A una solución agitada del compuesto de la fórmula (113) (1 equivalente) es un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF pero no se limita a se agrega la solución de un cloruro o bromuro de la fórmula (114) (1 equivalente) en la presencia de una base tal como trietilamina o base Hunigs pero no se limita a a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6-18 horas y luego se detiene con agua. La fase orgánica se lava con agua, solución salina, se seca y luego se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto de la fórmula (I) que se purifica adicionalmente mediante cromatografía o cristalización.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención en donde W es $-C(O)N(R^1)$ -se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 3.

5 Los materiales de partida para el Esquema de Reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocido por un experto en la técnica o mediante los métodos descritos aquí. En general, los compuestos de la invención se preparan en el Esquema de Reacción anterior como sigue:

10 Compuesto 117. A una solución agitada de la amina de la fórmula (115) (1 equivalente) es un solvente tal como diclorometano o tolueno pero no se limita a se agrega la solución de un cloruro o bromuro de la fórmula (116) (1 equivalente) es un solvente tal como diclorometano o tolueno pero no se limita en la presencia de una base tal como trietilamina o base Hunigs pero no se limita. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante un periodo adecuado y luego se detiene con agua. La fase orgánica se lava con agua, solución salina, se seca y luego se concentra in vacuo para proporcionar el producto de la fórmula (117).

Compuesto 118. Una solución de compuesto de la fórmula (117) obtenido anteriormente se disuelve en un solvente adecuado y el grupo protector R' se retira bajo condiciones de desprotección estándar tal como hidrólisis o hidrogenación para obtener la amina de la fórmula (118).

15 Compuesto 120. Una mezcla de a cloropiridazina de la fórmula (119) (1 equivalente) y la amina de la fórmula (118) obtenido anteriormente (1.5 equivalente) en un solvente adecuado se calienta en reflujo durante 4 - 24 horas. A la mezcla de reacción se agrega una solución básica tal como solución NaOH. La capa acuosa se extrae mediante un solvente orgánico tal como diclorometano o acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca, luego se evapora hasta secado. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía de columna o cristalización para proporcionar el compuesto de la fórmula (120).
20

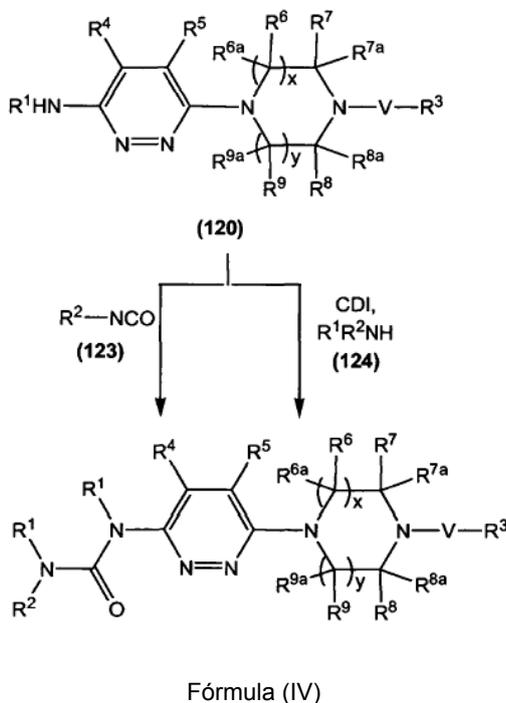
Compuesto de la fórmula (I).

25 Método A. A una solución agitada de compuesto de la fórmula (120) (1 equivalente) es un solvente tal como diclorometano, acetonitrilo o tolueno se agrega la solución de un compuesto de la fórmula (121) (1 equivalente) en la presencia de a base tal como trietilamina o base Hunigs (1 equivalente) a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 8 - 24 horas y luego se detiene con agua. La fase orgánica se lava con agua, solución salina, se seca y luego se concentra in vacuo. La purificación adicional mediante cromatografía de columna o cristalización de un solvente adecuado proporciona el compuesto de la fórmula (I).

30 Método B. A una solución de un ácido carboxílico de la fórmula (122) (1 equivalente) es un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF se agrega a base tal como trietilamina o base Hunigs (2.5 equivalentes), seguido por la adición de un agente de acoplamiento tal como (3-dimetilaminopropil) etil carbodiimida (1.1 equivalente). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a una hora y se agrega una amina de la fórmula (120) (1.1 equivalente). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 - 24 horas, luego se lava con agua, se seca y se concentra in vacuo. La purificación mediante cromatografía de columna o cristalización de un solvente adecuado proporciona el compuesto de la fórmula (I).

35 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (IV) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 4.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



- 5 Los materiales de partida para el Esquema de Reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocido por un experto en la técnica o mediante los métodos descritos aquí. En general, los compuestos de la invención se preparan en el Esquema de Reacción anterior como sigue:

Compuesto de la fórmula (IV):

- 10 Método C. A una solución agitada del compuesto de la fórmula de (120) (1 equivalente) en un solvente anhidro tal como DMF pero no se limita a agregar un isocianato de la fórmula (123) (3 equivalentes), y la mezcla luego se calienta a 60 - 80° C durante 4 - 24 horas. La mezcla se concentra in vacuo. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna o cristalización de un solvente adecuado proporciona el compuesto de la fórmula (IV).

- 15 Método D. Un compuesto de la fórmula (120) (1 equivalente) se agrega lentamente a una solución enfriada en hielo de 1,1'-carbonildiimidazol (1.5 a 2.5 equivalentes) en un solvente anhidro tal como diclorometano. La temperatura luego se eleva a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante otras 2 - 8 horas. Una amina de la fórmula (124) (1 equivalente) luego se agrega a la mezcla de reacción que se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se lava con bicarbonato de sodio saturado y solución salina, se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna flash para proporcionar el compuesto de la fórmula (IV)
- 20

- Aunque un experto en la técnica es capaz de preparar los compuestos de la invención de acuerdo con las técnicas generales descritas anteriormente, se proporcionan en cualquier parte detalles más específicos para los compuestos de la invención en esta especificación para conveniencia. De nuevo, todos los reactivos y las condiciones de reacción empleadas en la síntesis se conocen por aquellos expertos en la técnica y están disponibles de fuentes comerciales ordinarias.
- 25

PREPARACIÓN 1

SÍNTESIS DE 2- CICLOPROPILETILAMINA

- 30 Se agrega en forma de gotas ácido sulfúrico concentrado (20.66 mL) a una suspensión vigorosamente agitada de hidruro de aluminio y litio (764.4 mmol) en 800 mL de éter de etilo anhidro (40 mL) a 0 °C durante por lo menos un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora, y se agrega en forma de gotas una solución de ciclopropilacetoneitrilo (246.5 mmol) en 100 mL de éter de etilo anhidro. La

mezcla resultante se calienta en reflujo durante 2 horas, luego se enfría a 0 °C, se detiene cuidadosamente con hielo triturado. Se agrega una solución de 38 g de NaOH en 350 mL de agua, y la capa orgánica se decanta del precipitado de hidróxido de aluminio resultante. El precipitado se lava vigorosamente con éter de etilo (3 x 600 mL). Todos los extractos etéricos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se destila para proporcionar 172.5 mmol de 2- ciclopropiletilamina como un líquido incoloro (bp ~ 100-108 °C). Rendimiento 70%.

PREPARACIÓN 2

SÍNTESIS DE ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A una solución mecánicamente agitada de 3-cloro-6-metilpiridazina (155.6 mmol) en 140 mL de ácido sulfúrico concentrado, se agrega lentamente dicromato de potasio en polvo fino (55.40 g), la temperatura se mantiene por debajo de 50 °C. Cuando se completa la adición, se continúa la agitación durante otras 4 horas a 50 °C. El líquido verde oscuro, viscoso luego se enfría y se agrega hielo triturado cuidadosamente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (6 x 400 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se concentra in vacuo para producir ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico de color ligeramente rojo (106.6 mmol). Este material se utiliza para la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento 69%. p.f. 145° C (dec). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.1, 8.20, 8.05.

PREPARACIÓN 3

SÍNTESIS DE (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (15.8 mmol) en diclorometano (95 mL) se agrega diisopropiletilamina (46.7 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (23.7 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil) - 3- etilcarbodiimida (23.7 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos y se agrega 2- ciclopropiletilamina (20.2 mmol). Después de agitación durante 36 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (100 mL), luego se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se retira in vacuo. La purificación por medio de cromatografía de columna (30% de acetato de etilo en hexanos) proporciona el compuesto del título (8.70 mmol). Rendimiento 55%.

PREPARACIÓN 4

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

La mezcla de monohidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina -3- carboxílico (3.16 g; 20.0 mmol), dimetilformamida (0.5 mL) y cloruro de tionilo (5-7 mL) en cloroformo (70 mL) se mantiene a 50-60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evapora in vacuo hasta secado. El residuo sólido se disuelve en diclorometano (70 mL) y se agrega en forma de gotas a la mezcla de 3-metilbutilamina (30 mmol, 2.7 mL) y trietilamina (5 mL) en diclorometano (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 30 min, se lava secuencialmente con 10% de solución HCl, NaHCO₃ saturado y agua, y luego se seca sobre MgSO₄. El compuesto final se aísla mediante recristalización a partir de éter:hexanos (5:1) (19.76 mmol). Rendimiento: 98%.

PREPARACIÓN 5

SÍNTESIS DE [4-(6-AMINOPIRIDAZIN -3- IL) PIPERAZIN -1- IL] (2-TRIFLUOROMETIL-FENIL) METANONA

A. A una solución agitada de 1-Boc-piperazina (1.96 g, 10.5 mmol) en diclorometano (50 mL) se agrega cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (2.09 g, 10.0 mmol) como una solución de diclorometano en la presencia de trietilamina (3 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se detiene con agua (25 mL). La fase orgánica se lava con agua, NaCl saturado, se seca sobre MgSO₄ y luego se concentra in vacuo para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido utilizado para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B. Una solución del compuesto obtenido anteriormente (10 mmol) en 50 mL de una mezcla 1:4 de ácido trifluoroacético y diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Después de concentración in vacuo el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) y se lava secuencialmente con 1 N NaOH (10 mL), agua, NaCl saturado, y luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra in vacuo para producir piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona como un aceite amarillo claro. Este aceite se convierte en sal HCl mediante la adición de 10 mL de 2 N HCl en éter y 100 mL de éter anhidro a la solución del compuesto en 10 mL de diclorometano. El sólido blanco formado se filtra y se seca para producir la sal HCl.

C. Una mezcla de 3-amino-6-cloropiridazina (0.648 g, 5.00 mmol) y la sal HCl obtenida anteriormente (7.5 mmol) se calienta a 150° C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se agrega 10 mL de 1 N NaOH y 100 mL de

diclorometano, y la capa acuosa se extrae dos veces con 100 mL de diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora hasta secado. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

PREPARACIÓN 6

5 SÍNTESIS DE (5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILFENIL) PIPERAZIN -1- ILMETANONA

A. A una solución de 1-bencilpiperazina (4.65 g, 4.58 mL, 26.4 mmol) en diclorometano (200 mL) se agrega diisopropiletamina (4.65 g, 6.2 mL, 36.0 mmol) seguido por cloruro de 5-fluoro -2- (trifluorometil) benzoilo (5.43 g, 3.63 mL, 23.9 mmol) a 0° C. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas luego se diluye con diclorometano (100 mL) y se lava con agua (3 x 100 mL). Después que se retira el solvente in vacuo, el producto (9.81 g, rendimiento cuantitativo) se obtiene como un aceite viscoso que se utiliza para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B. El aceite viscoso se diluye en metanol (100 mL) y se agrega Pd/C (981 mg). La mezcla se agita bajo H_2 durante 16 horas. Después de filtración, el filtrado se concentra in vacuo para producir 6.98 g (94%) del producto.

PREPARACIÓN 7

15 SÍNTESIS DE (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-PIPERAZIN -1- IL-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Una mezcla de piperazina (1.48 g, 17.2 mmol) y (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (1.29 g, 5.73 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se calienta en reflujo durante 16 horas. Después que se enfría la mezcla de reacción, el material pegajoso se diluye con diclorometano (50 mL), se lava con agua (2 x 20 mL), se seca sobre MgSO_4 . Después de filtración, el filtrado se concentra in vacuo. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con diclorometano (100%) luego con metanol: diclorometano (1:9) para obtener 1.18 g (75%) del producto como un sólido.

PREPARACIÓN 8

SÍNTESIS DE 2-AMINO -1- CICLOPROPILETANOL

A. A una mezcla agitada de ciclopropanocarboxialdehído (1.00 g, 14.3 mmol) y nitrometano (0.765 g, 14.3 mmol) en MeOH a 0° C se agrega en forma de gotas una solución de NaOH (0.57 g) en agua. La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 1 hora y se precipita un sólido blanco. Luego se agrega ácido acético glacial (0.807 mL) a esta mezcla en forma de gotas. La capa orgánica se extrae con éter (3 x 7 mL) y se seca sobre MgSO_4 para producir 2-nitro -1- ciclopropiletanol que se utiliza para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B. El compuesto nitro obtenido anteriormente se disuelve en 4 mL de éter seco y luego se agrega en forma de gotas a una suspensión agitada de hidruro de aluminio y litio (0.997 g, 26.3 mmol) en éter seco (30 mL) bajo reflujo durante 1 hora. El reflujo se mantiene durante 2 horas más y luego se agrega 2-propanol (9 mL) y seguido por la adición de solución de NaCl saturada (3 mL). La mezcla se agita durante otras 20 minutos y luego se extrae con mezcla de 2-propanol: éter (1:3). Se obtiene 2-Amino -1- ciclopropiletanol después de la eliminación de los solventes y utilizarlos para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

35 PREPARACIÓN 9

SÍNTESIS DE (2-CICLOPROPIL -2- HIDROXIETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A la solución de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (375 mg, 2.37 mmol) en 5 mL de dioxano se agrega cloruro de tionilo (420 mg, 3.56 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 4 horas y el solvente se retira in vacuo. Se agrega 2- Amino -1- ciclopropiletanol (479 mg, 4.73 mmol) en 5 mL de dioxano al residuo y seguido por la adición de trietilamina (0.2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega agua a la mezcla y luego se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se separa, se lava con agua y solución salina; se seca sobre Na_2SO_4 . El residuo después de la eliminación del solvente se purifica mediante cromatografía de columna eluida con acetato de etilo: hexano (70:30) para producir 58 mg del producto blanco deseado.

PREPARACIÓN 10

45 SÍNTESIS DE PIPERAZINA -1- IL-(2-TRIFLUOROMETILFENIL) METANONA

A. Se agrega en forma de gotas cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo a una solución fría (0 °C) y se agita la solución de 1-Boc-piperazina (0.100 mol) y trietilamina (0.12 mol) en diclorometano (250 mL) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego se agrega agua (100 mL) a la mezcla y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 100 mL), la fase orgánica combinada se lava con agua y solución salina; se seca sobre Na₂SO₄ y luego se concentra in vacuo para proporcionar el producto en rendimiento cuantitativo.

B. Una solución de t-butil éster de ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazina -1- carboxílico obtenido anteriormente (10 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:4, 50 mL) se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de concentración in vacuo, el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) y se lava secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado, agua, y solución salina; se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar piperazina- 1-il-(2-trifluorometilfenil) -metanona en 97% de rendimiento.

PREPARACIÓN 11

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-PIPERAZIN -1- ILPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Una solución de (3-metilbutil) amida ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (2.52 g, 11.0 mmol) y piperazina (2.83 g, 32.8 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se calienta en reflujo durante 2 horas. El solvente se retira mediante evaporación, el residuo se disuelve en agua (50 mL) y se extrae con diclorometano (3 x 100 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se evapora. El residuo se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentra para dar (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico (2.68 g, 88% rendimiento). MS (ES+) m/z 278 (M+1).

PREPARACIÓN 12

SÍNTESIS DE (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-PIPERAZIN -1- ILPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Una solución de (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (7.8 g, 34 mmol) y piperazina (8.93 g, 103 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se calienta en reflujo durante 2 horas. El solvente se retira mediante evaporación y el residuo se disuelve en agua (100 mL). La solución acuosa se extrae con diclorometano (5 x 100 mL) y el extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentra para dar (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico (8.2 g, 88%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.87, 6.89, 3.78-3.50, 3.12-2.90, 1.77-1.49, 0.83-0.60, 0.51-0.36, 0.15-0.01.

PREPARACIÓN 13

SÍNTESIS DE [2-(3-FLUOROFENIL) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (0.31 g, 1.94 mmol) en diclorometano(15.5 mL) se agrega diisopropiletilamina (0.73 mL, 4.19 mmol), seguido por monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.28 g, 2.1 mmol) y 1-(3-dimetilamino)propil -3- etilcarbodiimida (0.37 mL, 2.1 mmol). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos, seguido por la adición de 3-fluorofenilamina (0.28 mL, 2.1 mmol). Después de agitación durante 27 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (200 mL), se lava con agua (4 X 25 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo. La purificación mediante cromatografía de columna que eluida con diclorometano: acetato de etilo (2:1) proporciona el producto como un polvo blanco (0.205 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26, 8.12, 7.67, 7.28-7.23, 6.95-6.89, 3.80-3.75, 2.95.

PREPARACIÓN 14

SÍNTESIS DE ÁCIDO (E) -2- TRIFLUOROMETILCICLOPROPANO CARBOXÍLICO

A. A una solución agitada de yoduro trimetilsulfoxonio (4.85 g, 22.0 mmol) en DMSO (20 mL) bajo nitrógeno a 25-30° C se agrega una dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral (0.88 g, 22 mmol) en porciones. Luego de la terminación de evolución de hidrógeno (30 minutos), se agrega en forma de gotas una solución de etilo 4,4,4-trifluorocrotonato (3.36 g, 3 mL, 20 mmol) en DMSO (10 mL) debido a que la temperatura no excede 35 °C. La mezcla resultante se agita a 25-30 °C durante 30 minutos y luego a 55-60 °C durante 1 hora. La mezcla se vierte en 150 mL de solución acuosa de cloruro de amonio (4 g). La solución se extrae con éter y el extracto etérico se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dar un producto crudo.

B. A una solución del producto crudo obtenido anteriormente se agrega tetrahidrofurano (75 mL), agua (38 mL) e hidróxido de litio (3.36 g, 80 mmol). La mezcla se agita y se calienta a 80° C durante 5.5 horas y luego se evapora para retirar el tetrahidrofurano. La capa acuosa se extrae con hexanos (2 x 30 mL), se acidifica con HCl concentrado y luego se extrae con diclorometano (3 x 100 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente proporciona ácido 2-trifluorometilciclopropano- carboxílico (1.53 g).

PREPARACIÓN 15

SÍNTESIS DE PENTILAMIDA DE ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A un matraz que contiene ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (375 mg, 2.37 mmol) en dioxano (5 mL) se agrega cloruro de tionilo (420 mg, 0.26 mL, 3.56 mmol). La mezcla marrón se somete a reflujo durante 6 horas bajo nitrógeno con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retira mediante evaporador rotatorio. El material negro pegajoso se diluye con dioxano (5 mL) y la solución resultante se enfría en un baño de agua fría. A la solución fría se agrega amina amilo (410 mg, 0.55 mL, 4.74 mmol). La solución de reacción negra resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. El solvente se retira in vacuo y el residuo se disuelve en diclorometano (25 mL). La solución se lava con agua (2 x 10 mL) y la capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra del sólido y se concentra para proporcionar un material pegajoso que se purifica mediante cromatografía de columna eluida con diclorometano para producir 310 mg (57%) del producto como un sólido incoloro. p.f. 98-101°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28, 8.05, 7.68, 3.51, 1.69-1.63, 0.90. MS (ES+) m/z 228 (M+1).

PREPARACIÓN 16

15 SÍNTESIS DE 3-CICLOPROPILOPROPILAMINA

A. Se agrega cloruro de p-toluenosulfonilo (7.20 g, 37.8 mmol) a una solución fría (0 °C) de 2-ciclopropiletanol (4.00 g, 46.4 mmol) en piridina (10 mL) y diclorometano (60 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluye con éter (200 mL) y se lava secuencialmente con agua, 10% HCl, agua y solución salina y luego se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se obtiene 2- ciclopropiletil éster de ácido Tolueno-4-sulfónico (8.1 g, 89%) después de la eliminación del solvente y se utiliza para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B. Una mezcla de 2- ciclopropiletil éster de ácido tolueno-4-sulfónico (8.1 g, 33.7 mmol), cianuro de sodio (5.0 g, 102 mmol) y yoduro de tetrabutamonio (0.5 g) en DMF (30 mL) se calienta a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter (200 mL), se lava con agua y solución salina, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se obtiene 3-Ciclopropilpropionitrilo (3.2 g, 99%) después de la eliminación del solvente.

C. Se concentra ácido sulfúrico (2.73 mL) se agrega en forma de gotas a una solución etérica 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 luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se agrega en forma de gotas una solución de 3-ciclopropilpropionitrilo (3.085 g, 32.47 mmol) en éter (10 mL). La mezcla resultante se calienta en reflujo durante 2 horas, luego se enfría a 0 °C, y posteriormente se detiene lentamente con agua. Se agrega una solución de NaOH (2 g en 18 mL de H₂O) y la fase orgánica se decanta del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, que se lava con éter (3 X 20 mL). Todas las porciones etéricas se combinan, y el solvente se destila y se obtiene 3-ciclopropilpropilamina como un líquido amarillo claro (2.01 g, 62.5 %).

PREPARACIÓN 17

35 SÍNTESIS DE (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-(3,5-DIMETIL-PIPERAZIN -1- IL) PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A una solución de (2- ciclopropiletil) amida ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (0.57 g, 2.52 mmol) y Bu₄NBr (0.16 g, 0.50 mmol) en dioxano (20 mL) se agrega 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0.75 mL, 0.77 g, 5.04 mmol). La mezcla de reacción marrón se calienta en reflujo durante 16 horas, luego se enfría a temperatura ambiente. El solvente se retira in vacuo. El material crudo se diluye con acetato de etilo (50 mL). La solución se lava con agua (3 x 20 mL), se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, el solvente del filtrado se retira in vacuo. El producto se aísla como un material pegajoso marrón (0.72 g, 74 %) que se utiliza directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

PREPARACIÓN 18

45 SÍNTESIS DE (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[1,4]DIAZEPAN -1- IL-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A. Una mezcla de (2- ciclopropiletil) amida ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (0.15 g, 0.665 mmol), tert-butil éster de ácido [1,4]diazepan- 1-carboxílico (0.133 g, 0.665 mmol) y trietilamina (0.093 mL, 0.665 mmol) se calienta en reflujo en tolueno durante 18 h. El solvente se retira in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash para producir el producto (0.226 g, 87 %) que se utiliza para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

B. El producto obtenido anteriormente se disuelve en una mezcla 2:1 de diclorometano/ácido trifluoroacético, y la mezcla se agita durante 15 minutos. El solvente luego se retira in vacuo. El residuo se diluye con diclorometano, y la solución resultante se lava con 10% de solución de hidróxido de sodio acuoso, se seca y se concentra para producir (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[1,4]diazepan -1- il-piridazina -3- carboxílico.

5 PREPARACIÓN 19

SÍNTESIS DE (2-CICLOBUTILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A. A una solución de ciclobutanometanol (4.00 g, 46.4 mmol) en diclorometano (60 mL) se agrega piridina (10 mL), seguido por la adición de cloruro de p-toluenosulfurilo (7.20 g, 37.8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 23 h a temperatura ambiente, y luego se diluye con éter de dietilo (350 mL), se lava secuencialmente con agua, 1% de solución de HCl acuosa, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo para dar el producto (9.00 g, 80.7%).

B. A una solución de ciclobutilmetil éster de ácido tolueno-4-sulfónico (9.00 g, 37.5 mmol) en DMF (34 mL) se agrega cianuro de sodio (5.62 g, 114.6 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0.56 g, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se agita a 90 a 95° C durante 6.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con éter de dietilo (450 mL), se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión atmosférica para dar un producto (3.50 g).

C. Se concentra ácido sulfúrico (1.71 mL, 32.6 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada vigorosamente de hidruro de aluminio y litio (2.47 g, 65.1 mmol) en 65 mL de éter a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 h, y una solución de ciclobutilacetoniitrilo (2 g, 21.03 mmol) en 9 mL de éter se agrega en forma de gotas. La mezcla resultante se calienta en reflujo durante 3.5 h y luego se agita a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C, y lentamente se detiene con agua (16 mL). Se agrega una solución de hidróxido de sodio (7.85 g) en agua (69 mL), y la fase orgánica se decanta del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, que se enjuaga con tres porciones 50-mL de éter. Todas las porciones etéricas se combinan, y el solvente se destila para dejar 2-ciclobutiletilamina como un líquido incoloro (1.9 g, 91%).

D. A un matraz de fondo de redondo 100-mL, se agregan monohidrato ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina -3-carboxílico (0.64 g, 3.6 mmol), cloroformo (14 mL), dimetilformamida (0.1 mL) y cloruro de tionilo (1.2 mL). La mezcla de reacción se agita a 60° C durante 16 h. La mezcla de reacción se evapora in vacuo hasta secado. El residuo sólido se disuelve en diclorometano (13 mL) y se agrega en forma de gotas a la mezcla de ciclobutiletilamina (0.47 g, 4.74 mmol) y trietilamina (0.8 mL) en diclorometano (25 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano (100 mL) y se lava secuencialmente con 10% de solución de HCl acuosa, NaHCO₃ saturado y agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora en vacío. La purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/EtOAc (2:1)) proporciona el producto como un polvo blanco (0.572 g, 59%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25, 7.97, 7.65, 3.42, 2.36, 2.08, 1.91-1.59.

35 PREPARACIÓN 20

SÍNTESIS DE 3-CICLOBUTILPROPILAMINA

A. Una solución de trimetilfosfina en tolueno (1 M, 60 mL, 60 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno se diluye con tolueno (30 mL) y tetrahidrofurano (30 mL). Luego se agrega yodoacetoniitrilo (4.2 mL, 9.69 g, 58 mmol) en forma de gotas mientras se agita vigorosamente, por lo cual se precipita un sólido incoloro. Cuando se finaliza la adición, el baño de hielo se retira y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 51 h. La mezcla se filtra, y el sólido se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida. La recristalización a partir de acetoniitrilo (37.5 mL) para dar el compuesto como cristales incoloros (9.89 g, rendimiento: 70%).

B. A una mezcla de ciclobutanometanol (0.861 g, 10 mmol) y yoduro de (cianometil) -trimetilfosfonio (6.20 g, 25.5 mmol) se agregan propioniitrilo (20 mL) y diisopropiletilamina (5.5 mL, 32 mmol), y la mezcla se agita a 97° C durante 48 h. Se agrega agua (1 mL, 55.5 mmol), y se continúa la agitación a 97° C durante otras 18 h. agua (125 mL) y se agregan ácido clorhídrico concentrado (5 mL, 60 mmol), y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos combinados se lavan una vez con solución salina, se seca con sulfato de magnesio, y se concentra a presión atmosférica para dar el producto (1.09 g).

C. Se agrega en forma de gotas ácido sulfúrico concentrado (3.15 mL, 60.05 mmol) a una solución agitada vigorosamente de hidruro de aluminio y litio (4.35 g, 113.8 mmol) en 114 mL de éter de etilo a 0° C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 h, y una solución de ciclobutilpropioniitrilo (1.09 g, 10 mmol) en 15 mL de éter se agrega en forma de gotas. La mezcla resultante se calienta en reflujo durante 2 h y luego se agita a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se enfría a 0° C, y lentamente se

detiene con agua (12 mL). Se agrega una solución de hidróxido de sodio (5.89 g) en agua (52 mL), y la fase orgánica se decanta del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, que se enjuaga con tres porciones de 50-mL de éter. Todas las porciones etéricas se combinan, y el solvente se destila para dar 0.36 g (32 %) de 2-ciclobutilpropilamina como un líquido incoloro.

5 PREPARACIÓN 21

SÍNTESIS DE ÁCIDO 6-PIPERAZIN -1- ILPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO (2-CICLOBUTILETIL) AMIDA

A una solución de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (2-ciclobutiletíl) -amida (1.2 g, 5.00 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agrega piperazina (1.29 g, 15.00 mmol). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante la noche. La mezcla se evapora y el residuo sólido se toma en acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los acetatos de etilo combinados se secan sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo para dar el compuesto del título como sólido amarillo (1.14 g, 78.4% rendimiento).

PREPARACIÓN 22

SÍNTESIS DE 2,2-(DIMETILCICLOPROPIL) METILAMINA

15 Se agrega hidruro de aluminio y litio (7.77 g, 0.194 mmol) a una solución de 2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (10.0 g, 88.3 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 5 h, luego se enfría a 0°C, se detiene con agua, y se extrae con éter de dietilo. La capa de éter combinada se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se destila para producir el compuesto del título en 36% de rendimiento (3.2 g). b.p. 94-96 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.68-2.53, 1.13, 1.03, 1.00, 0.70-0.61, 0.38-0.34, -0.02 - 0.05.

20 PREPARACIÓN 23

SÍNTESIS DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A. A una solución de metanol de monohidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina -3- carboxílico (5.00 g, 31.6 mmol) se agrega cloruro de tionilo (0.36 mL, 0.59 g, 4.94 mmol). La mezcla de reacción se calienta en reflujo a 80°C durante 16 h. El producto se cristaliza después que se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los cristales se recolectan y se lava con metanol y el licor madre se concentra y se cristaliza de nuevo. La cantidad total del producto aislado es 4.954 g (100% rendimiento).

B. Una mezcla de metil éster de ácido 6-hidroxipiridazina -3- carboxílico obtenido anteriormente y se calienta cuidadosamente oxiclورو fosforoso a temperatura de reflujo y se mantiene durante 2.5 h. La mezcla de reacción luego se enfría y se evapora in vacuo para retirar el exceso cloruro de fosforilo, y el residuo luego se vierte en agua helada. El precipitado se recolecta mediante filtración, se lava con NaHCO₃ saturado y agua, y se seca bajo vacío para producir el producto como un sólido amarillo (4.359 g, 79% rendimiento).

C. A una solución de metil éster de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico obtenido anteriormente (4.359 g, 25.3 mmol) en dioxano (145 mL) se trata con sal de ácido clorhídrico 1-(2-trifluorometil-benzoil) piperazina (7.80 g, 26.5 mmol) en la presencia de K₂CO₃ (10.14 g, 73.4 mmol) y yoduro tetra-n-butilamonio (0.071g, 0.192 mmol). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 24 h y se evapora para retirar dioxano. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar el producto deseado (8.666 g, 87% rendimiento).

D. A una solución de metil éster de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (4.436 g, 11.25 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y se agrega agua (25 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (2.30 g, 54.81 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 23 h y el pH de la solución se ajusta a ~3 con ácido clorhídrico concentrado (5.3 mL) a 0° C. La mezcla se concentra. Se agrega acetato de etilo (100 mL) al residuo y se precipita el producto. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava con acetato de etilo y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del título (3.60 g). La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dar la segunda porción del compuesto del título (0.463 g). La cantidad total de producto es 4.063 g (95% rendimiento).

45 PREPARACIÓN 24

SÍNTESIS DE PENT-4-ENILAMIDA DE ÁCIDO 6-PIPERAZIN -1- ILPIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A. A una solución de 4-penten -1- ol (4.8 mL, 4.00 g, 46.4 mmol) en diclorometano (60 mL) se agrega piridina (10 mL), seguido por la adición de cloruro de p-toluenosulfurilo (7.2 g, 37.8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita

durante 21 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluye con éter de dietilo (350 mL), se lava secuencialmente con agua, 1% de HCl, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar el producto en 93% de rendimiento (8.48 g) que se utiliza para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

5 B. A una solución de pent-4-enil éster de ácido tolueno-4-sulfónico obtenido anteriormente (3.42 g, 14.3 mmol) en THF (55 mL) se agrega hidróxido de amonio (contenido de amoniaco 28.0-30.0%) (100 mL, 1532.6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se extrae con éter de dietilo. La solución de éter combinada se seca sobre Na₂SO₄ y se destila bajo atmósfera a 50° C para producir una solución de THF de pent-4-enilamina, que se utiliza para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

10 C Se agregan monohidrato de ácido 6-Oxo-1,6-dihidropiridazina -3- carboxílico (1.60 g, 10.1 mmol), cloroformo (36 mL), dimetilformamida (0.25 mL) y cloruro de tionilo (3.05 mL) a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla de reacción se agita a 69° C durante 43 h y luego se evapora hasta secado. El residuo sólido se disuelve en diclorometano y la solución se agrega en forma de gotas a la mezcla de pent-4-enilamina en el THF preparado anteriormente y trietilamina a temperatura ambiente. Después se agita durante 1 h, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con 10% de HCl, NaHCO₃ saturado y agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora en vacío. La purificación mediante cromatografía de columna proporciona el producto como un polvo blanco (1.08 g, 61.6 % de rendimiento).

20 D. A una solución de pent-4-enilamida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico sintetizado anteriormente (1.08 g, 4.79 mmol) en acetonitrilo (39 mL) se agrega piperazina (1.25 g, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante la noche (TLC indica que se completa la reacción). La mezcla se evapora y el residuo sólido se disuelve en una mezcla de acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo combinada se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1.169 g, 88.6% de rendimiento).

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

25 EJEMPLO 1

SÍNTESIS DE {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN- 3-IL}AMIDA DE ÁCIDO 4-METILPENTANOICO

A una solución agitada de [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometil-fenil) metanona (0.226 g, 0.645 mmol) en tetrahidrofurano (10.0 mL) se agrega ácido 4-metilpentanoico (0.500 g, 4.30 mmol) seguido por (3-dimetilaminopropil) -etilo carbodiimida (1.0 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca con Na₂SO₄, se concentra, y el residuo se disuelve de nuevo en una cantidad pequeña de acetato de etilo. El sólido, que se precipita mediante la adición en forma de gotas de hexano se filtra y se seca en vacío para dar el producto del título (0.070 g) como un sólido blanco en 24% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.15, 8.36, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.05, 4.03-3.98, 3.93-3.89, 3.69-3.62, 3.55-3.53, 3.33-3.31, 2.51, 1.63-1.61, 0.91.

EJEMPLO 1.1

4-FENIL-N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]PIRIDAZIN -3- il}BUTIRAMIDA

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 4-fenilbutírico en lugar de ácido 4-metilpentanoico para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (9% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.13, 8.36, 7.74, 7.62, 7.56, 7.36, 7.28-7.25, 7.19-7.16, 7.05, 4.03-3.98, 3.93-3.88, 3.69-3.60, 3.54-3.52, 3.33-3.31, 2.70, 2.52, 2.06.

EJEMPLO 1.2.

4-(4-METOXIFENIL) -N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]PIRIDAZIN -3- il}BUTIRAMIDA

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 4-(4-metoxifenil) butírico en lugar de ácido 4-metilpentanoico para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (20% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14, 8.29, 7.67, 7.55, 7.49, 7.30, 7.01, 6.98, 6.73, 3.95-3.91, 3.86-3.81, 3.70, 3.61-3.55, 3.48-3.45, 3.26-3.24, 2.57, 2.45, 1.96.

50

EJEMPLO 2

SÍNTESIS DE 2-BENCILOXI-N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]-PIRIDAZIN -3- il} ACETAMIDA

- 5 A una solución agitada de [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il]-(2-trifluorometilfenil) metanona (1.30 g, 3.7 mmol) en diclorometano (60 mL) se agrega diisopropiletilamina (1.5 g), seguido por monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1.1 g) y N-(3-dimetilaminopropil) - N'-etilcarbodiimida (2 mL). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos y luego se agrega ácido benciloxicético (1.2 mL). Después de agitación durante 2 horas la mezcla de reacción se lava con 10% de HCl, 1 N NaOH y agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra in vacuo para proporcionar la amida final como un aceite amarillo oscuro. El aceite se purifica mediante cromatografía de columna (diclorometano:MeOH = 98:2) proporcionando 1.64 g del compuesto final puro como un sólido blanco en 89% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.12, 8.29, 7.72, 7.63-7.49, 7.35-7.33, 6.99, 4.65, 4.10, 4.05-3.83, 3.66-3.54, 3.33-3.29. MS (ES+) m/z 500.2 (M+1).

EJEMPLO 2.1

- 15 4-CICLOHEXIL- N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]PIRIDAZIN -3- il}BUTIRAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 4-ciclohexilbutírico en lugar de ácido benciloxicético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (18% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.04, 8.32, 7.68, 7.56, 7.49, 7.30, 7.04-7.00, 3.99-3.23, 2.40, 1.89-1.83, 1.69-0.84.

- 20 **EJEMPLO 2.2**

2-ETOXI- N{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]PIRIDAZIN -3- il}-ACETAMIDA

- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido etoxicético en lugar de ácido benciloxicético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo (67% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.18, 8.35, 7.75, 7.63, 7.56, 7.37, 7.04, 4.08, 4.04-3.88, 3.70-3.64, 3.60-3.58, 3.35-3.33, 1.31. MS (ES+) m/z 438.4 (M+1).

EJEMPLO 2.3

2-CICLOPROPILMETOXI- N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]-PIRIDAZIN -3- il} ACETAMIDA

- 30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido ciclopropilmetoxicético en lugar de ácido benciloxicético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (41% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.17, 8.32, 7.72, 7.61, 7.54, 7.35, 4.10, 4.01-3.88, 3.69-3.61, 3.57-3.55, 3.43, 3.33-3.30, 1.14-1.08, 0.61-0.57, 0.27-0.24. MS (ES+) m/z 464.5 (M+1).

- 35 **EJEMPLO 2.4**

2-(2-METOXIETOXI)- N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]-PIRIDAZIN -3- il}ACETAMIDA

- 40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido (2-metoxietoxi)acético en lugar de ácido benciloxicético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (72% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.53, 8.34, 7.74, 7.63, 7.56, 7.34, 7.02, 4.16, 4.04-3.89, 3.80-3.77, 3.69-3.65, 3.63-3.61, 3.59-3.56, 3.46, 3.34-3.32. MS (ES+) m/z 468.3 (M+1).

EJEMPLO 2.5

{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN- 1-IL]PIRIDAZIN -3- IL}AMIDA DE ÁCIDO 2,2,3,3-TETRAMETILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77, 8.28, 7.72, 7.60, 7.53, 7.34, 6.99, 4.01-3.85, 3.63-3.60, 3.52-3.45, 3.31-3.27, 1.78-1.74, 1.28, 1.20. MS (ES+) m/z 476.3 (M+1).

EJEMPLO 2.6

{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL} AMIDA DE ÁCIDO CICLOPROPANOCARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (32% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.07, 8.40, 7.72, 7.61, 7.53, 7.34, 7.03, 4.02-3.82, 3.67-3.55, 3.49-3.46, 3.30-3.27, 2.09-2.01, 1.09-1.04, 0.88-0.82. MS (ES+) m/z 420.2 (M+1).

EJEMPLO 2.7

15 {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN- 1-IL]PIRIDAZIN -3- IL}AMIDA DE ÁCIDO 1-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (16% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62, 8.18, 7.74, 7.63, 7.56, 7.34, 7.01, 4.03-3.89, 3.71-3.62, 3.60-3.58, 3.34-3.32, 1.54-1.52, 1.39-1.36. MS (ES+) m/z 487.9 (M+1).

EJEMPLO 2.8

N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}2-(3,3,3-TRIFLUOROPROPOXI) ACETAMIDA

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido (3,3,3-trifluoropropoxi)acético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (50% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03, 8.32, 7.75, 7.63, 7.56, 7.37, 7.03, 4.13, 4.03-3.98, 3.94-3.89, 3.84, 3.71-3.63, 3.60-3.58, 3.35-3.32, 2.56-2.48. MS (ES+) m/z 506.5 (M+1).

EJEMPLO 2.9

3-METOXI- N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}PROPIONAMIDA

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 3-metoxipropiónico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (11% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44, 8.31, 7.74, 7.63, 7.55, 7.36, 7.02, 4.02-3.98, 3.94-3.89, 3.73, 3.70-3.61, 3.57-3.54, 3.43, 3.33-3.31, 2.73. MS (ES+) m/z 438.1 (M+1).

EJEMPLO 2.10

3-FENOXI- N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- il]PIRIDAZIN -3- il}PROPIONAMIDA

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 3-fenoxipropiónico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (52% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.08, 8.40, 7.74, 7.61, 7.55, 7.34, 7.26-7.22, 7.05, 6.93, 6.88, 4.34, 4.01-3.96, 3.92-3.86, 3.68-3.60, 3.55-3.53, 3.29-3.27, 3.08. MS (ES+) m/z 500.3 (M+1).

EJEMPLO 2.11

45 3-(4-FLUOROFENIL) - N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL] PIRIDAZIN -3- IL}PROPIONAMIDA

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 3-(4-fluorofenil) propiónico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (58.5% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.33, 8.40, 7.78, 7.67, 7.60, 7.36, 7.14, 7.08, 6.85, 3.90, 3.51, 3.20, 3.02, 2.92. MS (ES+) m/z 502.7 (M+1).

EJEMPLO 2.12

2-BUTOXI-N{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}ACETAMIDA

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido butoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (40.8% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.19, 8.35, 7.72, 7.55, 7.33, 7.03, 4.05, 3.94, 3.60, 3.31, 1.64, 1.43, 0.93. MS (ES+) m/z 465.6 (M+1).

EJEMPLO 2.13

15 CLORURO DE 2-METIL -1- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- ILCARBAMOIL}PROPILAMONIO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-amino -3- metilbutírico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona y luego se trata con HCl, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco de sal HCl (48% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 11.53, 8.50, 8.12, 7.84, 7.76, 7.68, 7.62, 7.54, 3.90, 3.36, 3.25, 2.20, 0.98. MS (ES+) m/z 451.2 (M+1).

EJEMPLO 2.14

{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN- 3-IL}AMIDA DE ÁCIDO 5-[1,2]DITIOLAN -3- IL PENTANOICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido lipoico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento 8%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.11, 8.37, 7.72, 7.61, 7.53, 7.35, 7.04, 4.08-3.84, 3.70-3.57, 3.56-3.46, 3.33-3.30, 3.17-3.02, 2.59, 2.39, 1.84, 1.78-1.56, 1.51-1.37. ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): 172.52, 167.57, 157.94, 150.00, 134.42, 132.38, 129.45, 127.79, 127.29, 127.14, 126.93, 126.88, 126.82, 121.92, 116.27, 56.34, 46.47, 45.65, 45.33, 41.25, 40.26, 38.49, 37.05, 34.74, 28.85, 25.14. MS (ES+) m/z 540.1 (M+1).

EJEMPLO 2.15

2-(2-CICLOPROPILETOXI)- N{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL} ACETAMIDA

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 5-(2-ciclopropiletoxi)acético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (0.056 g, 41% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.15, 8.32, 7.73-7.7, 7.61-7.53, 7.35-7.33, 7.0, 4.07, 3.97-3.89, 3.64, 3.57-3.54, 3.32-3.29, 1.57-1.51, 0.85-0.75, 0.52-0.48, 0.09-0.07. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 167.5, 158.3, 148.3, 134.4, 132.3, 129.3, 127.7, 127.5, 127.2, 127.1, 126.8, 126.7, 126.3, 125.4, 121.8, 120.9, 115.5, 72.2, 70.2, 46.4, 45.5, 45.1, 41.2, 34.5, 7.8, 4.2. MS (ES+) m/z 478.3 (M+1).

EJEMPLO 3

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(ISOXAZOL-5-CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 A una solución agitada de (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico (277 mg, 1 mmol) en diclorometano (15 mL) se agrega cloruro de isoxazol-5-carbonilo (1.0 mmol) como una solución de diclorometano en la presencia de trietilamina (0.4 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla se evapora y el residuo se somete a cromatografía de columna. El producto final se aísla como un sólido (0.107 g, rendimiento

29%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34, 8.05, 7.83, 7.00, 6.86, 3.90-3.84, 3.51-3.45, 1.75-1.62, 1.53-1.46, 0.92. MS (ES+) m/z 373.3 (M+1).

EJEMPLO 3.1

5 (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(1-METIL-5-TRIFLUOROMETIL-1 H-PIRAZOL-4-CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 1-metil-5-trifluorometil- 1 H-pirazol-4-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (47% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.82, 7.54, 6.99, 3.97, 3.90-3.54, 3.51-3.44, 1.75-1.62, 1.53-1.46, 0.92. MS (ES+) m/z 454.3 (M+1).

EJEMPLO 3.2

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4-METILPIPERAZINA -1- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 4-metilpiperazina -1- carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (79% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01, 7.83, 6.96, 3.77-3.73, 3.51-3.44, 3.42-3.38, 3.36-3.33, 2.44-2.41, 2.31, 1.75-1.62, 1.48, 0.92. MS (ES+) m/z 404.4 (M+1).

EJEMPLO 3.3

20 (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-(4-BENZOILPIPERAZIN -1- IL) PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (92% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.97, 7.44, 6.98, 3.99-3.62, 3.55, 1.50, 0.80-0.66, 0.48-0.42, 0.11-0.06. MS (ES+) m/z 380.2 (M+1).

EJEMPLO 3.4

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -ETILBUTIRIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 2-etilbutirilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (71% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 8.00, 7.00, 3.86-3.90, 3.76, 3.68, 3.57, 2.57, 1.70, 1.50-1.55, 0.90, 0.45, 0.10. MS (ES+) m/z 374 (M+1).

EJEMPLO 3.5

35 (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-(4-CICLOHEXANOCARBONILPIPERAZIN -1- IL) PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) - amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.99, 6.99, 3.88, 3.79, 3.68, 3.56, 2.50, 1.67-1.84, 1.48-1.60, 1.24-1.34, 0.76, 0.47, 0.10. MS (ES+) m/z 386 (M+1).

EJEMPLO 3.6

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETOXIBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-trifluorometoxicloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (83% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.85, 7.53-7.32, 7.01, 4.12-3.36, 1.75-1.66, 1.54-1.48, 0.98. MS (ES+) m/z 466.2 (M+1).

EJEMPLO 3.7

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 5-cloro -2- trifluorometil bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3- metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (80%). p.f. 148-151°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.85, 7.67, 7.54-7.50, 7.35, 7.01, 4.05-3.34, 1.73-1.46, 0.98. MS (ES+) m/z 484.3 (M+1).

EJEMPLO 3.8

15 (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletel) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (92%). p.f. 95-98 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.96, 7.74, 7.65-7.52, 7.35, 6.99, 4.08-3.22, 1.55-1.46, 0.80-0.67, 0.48-0.42, 0.10-0.07. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.4, 134.2, 132.3, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9, 121.8, 118.2, 112.5, 46.3, 44.5, 44.4, 41.2, 39.6, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 448.2 (M+1).

EJEMPLO 3.9

25 (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -CLORO-5-FLUOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 2-cloro-5-fluorobezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletel) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). p.f. 194-196°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.96, 7.41-7.37, 7.11-7.03, 7.00, 4.07-3.34, 1.55-1.46, 0.79-0.68, 0.48-0.42, 0.11-0.06. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 163.0, 160.0, 159.7, 145.5, 136.7, 131.5, 127.1, 125.3, 117.8, 115.2, 112.5, 46.0, 44.8, 44.6, 41.2, 39.6, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 432.2 (M+1).

EJEMPLO 3.10

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(3,3,3-TRIFLUORO -2- METIL -2- TRIFLUOROMETILPROPIONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de (3,3,3-trifluoro -2- metil -2- trifluorometilpropionilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletel) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (35% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02, 7.96, 6.80, 3.91-3.75, 3.58, 1.58-1.48, 0.78-0.63, 0.48-0.43, 0.11-0.04. MS (ES+) m/z 468.2 (M+1).

EJEMPLO 3.11

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,2-DIMETILPROPIONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 2,2-dimetilpropionilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletel) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (64% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 8.01, 6.98, 3.86-3.73, 3.57, 1.57-1.48, 0.79-0.70, 0.52-0.45, 0.16-0.12. MS (ES+) m/z 360.0 (M+1).

EJEMPLO 3.12

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 5-cloro -2-trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). p.f. 164-166 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.96, 7.69, 7.54, 7.02, 4.07-3.35, 1.52, 0.79-0.68, 0.48-0.43, 0.14-0.08. MS (ES+) m/z 482.1 (M+1).

EJEMPLO 3.13

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 5-fluoro -2-trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (65% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.98, 7.74, 7.27-7.24, 7.09-7.06, 7.00, 4.08-3.96, 3.94-3.68, 3.55, 3.36, 1.50, 0.79-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.09.

EJEMPLO 3.14

20 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,6-DIFLUOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2,6-difluorocloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (44% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 8.07-7.99, 7.44-7.38, 7.02-6.96, 4.0-3.99, 3.86-3.83, 3.58-3.50, 3.39-3.38, 1.52, 1.15-1.10, 0.77-0.74, 0.49-0.45, 0.11-0.08.

EJEMPLO 3.15

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(PIRROLIDINA -1- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de pirrolidina -1- carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (54% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.98, 6.99, 3.79, 3.56, 3.47-3.45, 3.40, 1.87-1.85, 1.52, 0.80-0.72, 0.48-0.46, 0.10-0.09.

EJEMPLO 3.16

35 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2,5- BIS-TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2,5-bis-trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (50% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 7.99, 7.92-7.9, 7.85-7.84, 7.65, 7.02, 4.13-4.08, 3.95-3.71, 3.57-3.55, 3.38-3.36, 1.57-1.44, 0.8-0.7, 0.48-0.46, 0.16-0.08.

EJEMPLO 3.17

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,4-BIS-TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2,4-bis-trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (29% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 8.02-7.98, 7.91, 7.54, 7.03, 3.97-3.86, 3.85-3.72, 3.57, 3.36, 1.52, 0.77-0.74, 0.49-0.46, 0.12-0.09.

EJEMPLO 3.18

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2,5- DIFLUOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2,5-difluorocloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) - amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (53% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 8.0, 7.17-7.11, 7.03, 4.02-3.92, 3.85-3.83, 3.59-3.5, 1.52, 0.74-0.69, 0.46-0.40, 0.09-0.04.

EJEMPLO 3.19

15 (3-CICLOPROPILPROPIEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 5-Fluoro -2- trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3- ciclopropilpropil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (28% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.89, 7.76, 7.28-7.24, 7.10-7.08, 7.02, 4.06-4.03, 3.90-3.86, 3.82-3.72, 3.51, 3.37, 1.76-1.70, 1.30, 0.70-0.67, 0.44-0.40, 0.03-0.003.

EJEMPLO 3.20

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -CLORO-4-TRIFLUOROMETILPIRIMIDINA-5-CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina- 5-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletel) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (35% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77, 8.08, 7.97, 7.01, 4.06-3.68, 3.55, 3.39, 1.50, 0.76-0.71, 0.48-0.42, 0.10-0.05.

EJEMPLO 3.21

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -FLUOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-fluorocloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletel) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (20.3% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.98, 7.47-7.40, 7.26-7.21, 7.15-7.09, 6.99, 3.95-3.78, 3.58-3.5, 1.54-1.47, 0.78-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05.

EJEMPLO 3.22

40 (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(3-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 3-fluoro -2- trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletel) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (31% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.97, 7.65-7.59, 7.29, 7.12, 6.99, 4.05-3.99, 3.89-3.72, 3.54, 3.35, 1.50, 0.76-0.71, 0.48-0.42, 0.10-0.05.

EJEMPLO 3.23

(3-CICLOPROPILPROPILO) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 4-fluoro -2-trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3- ciclopropilpropil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (49% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.87, 7.45-7.3, 6.99, 4.09-3.98, 3.89-3.67, 3.49, 3.33, 1.75-1.66, 1.28, 0.69-0.62, 0.43-0.37, 0.04-0.03.

EJEMPLO 3.24

10 (3-CICLOPROPILPROPILO) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 5-cloro -2-trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3-ciclopropilpropil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (73% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.86, 7.68-7.65, 7.53-7.5, 7.35, 6.99, 4.05-3.99, 3.89-3.67, 3.52-3.46, 3.37-3.34, 1.75-1.6, 1.31-1.24, 0.71-0.62, 0.43-0.37, 0.02-0.03. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 162.9, 159.9, 145.4, 138.8, 135.93, 135.9, 129.7, 128.6, 128.4, 121.4, 112.6, 46.3, 44.5, 44.3, 41.3, 39.2, 31.9, 29.5, 10.5, 4.4. MS (ES+) m/z 496.3 (M+1).

EJEMPLO 3.25

20 (4-METILPENTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 5-fluoro -2-trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (4- metilpentil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (10% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.86, 7.75-7.71, 7.26-7.22, 7.08-7.04, 6.98, 4.10-3.98, 3.90-3.70, 3.46-3.40, 3.36-3.33, 1.61-1.50, 1.28-1.20, 0.85. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 162.9, 162.6, 159.9, 145.5, 136.8, 129.7, 127.6, 127.7, 127.2, 125.1, 123.3, 121.4, 116.8, 116.5, 114.9, 114.6, 113.9, 112.5, 46.3, 44.5, 44.3, 41.3, 39.7, 36.0, 27.8, 27.4, 22.5. MS (ES+) m/z 482.4 (M+1).

EJEMPLO 3.26

30 (4-METILPENTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (4-metilpentil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (65.5% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.86, 7.74-7.72, 7.62-7.54, 7.36-7.34, 6.98, 4.08-3.98, 3.92-3.65, 3.47-3.4, 3.35-3.31, 1.62-1.53, 1.28-1.21, 0.86. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 162.9, 159.9, 145.3, 134.2, 132.3, 129.4, 127.0, 126.7, 126.2, 125.4, 121.7, 112.5, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2, 39.6, 35.9, 27.7, 27.4, 22.4. MS (ES+) m/z 464.5 (M+1).

EJEMPLO 3.27

40 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 4-fluoro -2-trifluorometilcloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (83.5% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.97, 7.46-7.42, 7.39-7.29, 6.97, 4.07-4.01, 3.89-3.67, 3.58-3.51, 3.36-3.32, 1.53-1.47, 0.76-0.69, 0.48-0.42, 0.10-0.06. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 163.9, 162.8, 160.6, 159.9, 145.4, 129.6, 129.5, 127.0, 119.7, 119.4, 114.8, 114.7, 114.4, 114.38, 112.5, 44.4, 44.5, 44.3, 41.3, 39.6, 34.4, 8.6, 4.1. MS (ES+) m/z 466.1 (M+1).

EJEMPLO 3.28

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -NITROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-nitrocloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (72% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24, 8.07, 7.84, 7.76, 7.63, 7.44, 7.01, 4.12-4.26, 3.75-3.95, 3.50, 3.41, 1.65-1.76, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 427 (M+1).

EJEMPLO 3.29

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -CLOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-clorocloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.85, 7.43-7.46, 7.31-7.40, 7.00, 4.04-4.10, 3.75-3.94, 3.34-3.52, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 416 (M+1).

EJEMPLO 3.30

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,4-DICLOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2,4-diclorocloruro de bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (90% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.85, 7.47, 7.35, 7.28, 7.01, 4.02-4.09, 3.75-3.93, 3.33-3.52, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 450 (M).

EJEMPLO 3.31

25 2-{4-[6-(2- CICLOPROPILETILCARBAMOIL) PIRIDAZIN -3- IL]-PIPERAZINA -1- CARBONIL}FENIL ÉSTER DE ÁCIDO ACÉTICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro acetilsaliciloilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (39% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 8.00, 7.00, 7.47, 7.34-7.29, 7.18, 6.98, 4.00-3.72, 3.60-3.48, 2.28, 1.52, 0.76, 0.48, 0.10. MS (ES+) m/z 438 (M+1).

EJEMPLO 3.32

(2-CICLOBUTILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 5-cloro -2- (trifluorometil) bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclobutiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.81, 7.66, 7.51, 7.34, 3.86-3.66, 3.40-3.34, 2.33, 2.03, 1.86-1.57. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 162.8, 159.8, 145.5, 138.9, 135.9, 129.8, 128.5, 127.5, 127.3, 125.6, 125.2, 112.7, 46.4, 44.6, 44.5, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6. MS (ES+) m/z 496.5 (M+1).

EJEMPLO 3.33

(2-CICLOBUTILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 5-fluoro -2- (trifluorometil) bezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclobutiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.83-7.71, 7.20, 7.06, 6.95, 4.01, 3.88-3.67, 3.40-3.28,

2.35, 1.89-1.57. ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 162.8, 162.6, 159.9, 145.5, 137.0, 19.7, 127.2, 125.1, 121.5, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.6, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6. MS (ES+) m/z 480.5 (M+1).

EJEMPLO 3.34

5 HEXILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 5-cloro -2- (trifluorometil) bencilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con hexilamida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (55% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.86, 7.66, 7.51, 7.34, 7.00, 4.00, 3.88-3.66, 3.47-3.33, 1.62-1.53, 1.38-1.27, 0.85. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 162.9, 159.9, 145.5, 138.9, 135.9, 129.8, 128.5, 127.5, 127.2, 125.6, 125.1, 121.5, 112.7, 46.4, 44.6, 41.3, 39.5, 31.5, 29.5, 26.6, 22.6, 14.0. MS (ES+) m/z 498.2 (M+1).

EJEMPLO 3.35

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) -[1,4] DIAZEPAN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 5-fluoro -2- trifluorometilbezoilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[1,4]diazepan -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (60 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.07-7.85, 7.71-7.6, 7.23-7.08, 6.94-6.88, 6.34-6.31, 4.24-4.12, 3.98-3.73, 3.67-3.36, 3.29-3.25, 2.19-1.73, 1.53-1.46, 0.81-0.68, 0.48-0.4, 0.11-0.03. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.3, 167.2, 165.7, 163.1, 162.9, 162.3, 158.9, 158.4, 144.8, 144.6, 137.1, 129.7-129.2, 127.4, 127.2, 125.0, 121.4, 116.7, 116.6, 116.4, 116.3, 114.9, 114.8, 114.6, 114.5, 111.5, 111.3, 48.8, 48.6, 47.6, 47.5, 45.8, 45.7, 44.1, 39.6, 34.5, 26.8, 25.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 480.1 (M+1).

20

EJEMPLO 4

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-(4-BENCILPIPERAZIN -1- IL) PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 A se agita mezcla de (3-metilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (0.113 g, 0.5 mmol), 1-bencilpiperazina (90 mg, 0.5 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (27 mg, 0.084 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7- eno (152 mg, 1.0 mmol) se calienta bajo reflujo en dioxano (10 mL) durante la noche. El solvente se evapora. El residuo se trata con 2% de metanol en agua (25 mL). El sólido, que se precipita, se filtra y se seca in vacuo para dar 138 mg (0.376 mmol) del compuesto del título en 75% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98, 7.87, 7.36-7.32, 6.94, 3.76-3.74, 3.57, 3.50-3.46, 2.60-2.58, 1.74-1.68, 1.52-1.48, 0.94. MS (ES+) m/z 368.2 (M+1).

30

EJEMPLO 5

SÍNTESIS DE 1-(2-FENILCICLOPROPIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN-3-IL}UREA

35 A una solución de [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona (123 mg, 0.35 mmol) en DMF (20.0 mL) se agrega (2-isocuanatociclopropil) benceno (111 mg, 0.7 mmol). La mezcla se agita a 60° C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua (120 mL). El sólido blanco, que se precipita, se filtra y se seca en vacío para dar el producto del título (162 mg) como un sólido blanco en 90 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.97, 7.73, 7.60, 7.55, 7.32, 7.22-7.10, 7.06, 4.00-3.95, 3.87-3.86, 3.62-3.52, 3.43-3.41, 3.25-3.22, 2.85-2.82, 2.14-2.10, 0.91-0.86. MS (ES+) m/z 511.2 (M+1).

40 EJEMPLO 5.1

ETIL ÉSTER DE ÁCIDO 3-(3-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZIN -3- IL}-UREIDO)PROPIÓNICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar etil éster de ácido 3-isocianatopropiónico en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (37% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12, 7.92, 7.74, 7.62, 7.55, 7.36, 7.11, 6.65, 3.95-3.90, 3.59, 3.49-3.40, 3.28, 2.36-2.33, 1.63-1.61, 0.94-0.93.

EJEMPLO 5.2

1-PENTIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar pentilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (45.5% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.60, 7.82, 7.74, 7.13, 7.63, 7.56, 7.52, 7.36, 7.08, 4.29, 4.0-4.09, 3.85-3.95, 3.50-3.70, 3.40-3.47, 3.25-3.36, 1.50-1.60, 1.22-1.36, 0.80-0.92. MS (ES+) m/z 465 (M+1).

EJEMPLO 5.3

1-BENCIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar bencilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (45.6% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 8.28, 7.80, 7.67, 7.62, 7.32, 7.23, 7.02-7.14, 4.54, 3.85-3.91, 3.69-3.76, 3.28-3.40, 2.94-3.10.

EJEMPLO 5.4

1-(4-FLUOROFENIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 4-fluorofenilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (32.3% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 8.20, 7.53, 7.64, 7.59, 7.39, 7.33, 7.16, 6.91-6.98, 3.96-4.04, 3.83-3.90, 3.52-3.65, 3.37-3.45, 3.20-3.26. MS (ES+) m/z 489 (M+1).

EJEMPLO 5.5

1-(2-FLUOROFENIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-fluorofenilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (32% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90-8.30, 7.99, 7.75, 7.63, 7.57, 7.34, 7.10-7.17, 7.01-7.07, 3.94-4.01, 3.85-3.92, 3.56-3.66, 3.41-3.49, 3.24-3.29.

EJEMPLO 5.6

30 1-FENETIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-feniletilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (19% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92, 7.60, 7.64, 7.58, 7.37, 7.13-7.24, 7.09, 3.96-4.03, 3.82-3.89, 3.40-3.56, 3.22-3.34, 2.86.

EJEMPLO 5.7

1-(4-FLUOROBENCIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 4-fluorobencilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13, 7.78, 7.66, 7.60, 7.33, 7.21, 7.09, 6.83, 4.50, 3.91-4.00, 3.73-3.80, 3.34-3.48, 3.05-3.22. MS (ES+) m/z 503 (M+1).

EJEMPLO 5.8

1-BUTIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar butilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (92% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.08, 4.00-4.07, 3.88-3.94, 3.54-3.66, 3.42-3.46, 3.27-3.36, 1.51-1.57, 1.30-1.40, 0.89. MS (ES+) m/z 451 (M+1).

EJEMPLO 5.9

1-CICLOPENTIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ciclopentilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (91% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d₆) δ 9.02, 7.82, 7.75, 7.65, 7.58, 7.51, 7.34, 3.91-3.98, 3.67-3.80, 3.46-3.58, 3.36-3.44, 3.11-3.35, 1.80-1.88, 1.46-1.67, 1.30-1.40. MS (ES+) m/z 451 (M+1).

EJEMPLO 5.10

1-HEXIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar hexilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (50% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.83, 7.76, 7.69, 7.52, 7.44, 7.39, 3.87-4.00, 3.66, 3.50, 3.25-3.43, 1.53-1.67, 1.28-1.48, 0.84-0.98. MS (ES+) m/z 479 (M+1).

EJEMPLO 5.11

20 1-HEPTIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar heptilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como polvo blanco (46% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9.12, 7.82, 7.75, 7.65, 7.50-7.57, 7.35, 3.69-3.80, 3.45-3.60, 3.38-3.43, 3.28-3.34, 3.20-3.26, 3.06-3.17, 1.45, 1.15-1.28, 0.85.

EJEMPLO 5.12

1-(3,4-DICLOROBENCIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 3,4-diclorobencilisocianato en lugar de (2-isocianato-ciclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como polvo blanco (44% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9.38, 8.30, 7.85, 7.77, 7.67, 7.59, 7.52-7.57, 7.39, 7.29, 4.38, 3.70-3.82, 3.50-3.62, 3.42-3.47, 3.34-3.38, 3.23-3.29, 3.15-3.20. MS (ES+) m/z 553 (M+1).

EJEMPLO 5.13

35 1-CICLOHEXIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ciclohexilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil) benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como polvo blanco (34% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9.05, 7.82, 7.74, 7.65, 7.55, 7.52, 7.35, 3.69-3.79, 3.44-3.58, 3.35-3.42, 3.20-3.26, 3.11-3.18, 1.75-1.84, 1.58-1.67, 1.47-1.55, 1.10-1.35.

EJEMPLO 6

SÍNTESIS DE 2-FENOXI- N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL} ACETAMIDA:

45 A una solución agitada de [4-(6-aminopiridazin -3- IL) -piperazin -1- il]-(2-trifluorometil-fenil) metanona (105 mg, 0.300 mmol) en diclorometano (10 mL) se agrega cloruro de fenoxiacetilo (56 mg, 0.32 mmol) seguido por la adición de

trietilamina (0.15 mL) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 15 mL). La capa orgánica combinada se lava secuencialmente con HCl diluido, bicarbonato de sodio y solución salina, luego se seca con Na₂SO₄, se concentra. El residuo se vuelve a disolver en una cantidad pequeña de diclorometano y se purifica mediante cromatografía de columna. El compuesto del título se aísla como un sólido blanco en 34% de rendimiento (50 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.28, 8.38, 7.75, 7.64, 7.56, 7.35, 7.04, 4.65, 4.01, 3.68, 3.34.

EJEMPLO 6.1

(2-FENILCICLOPROPANOCARBONIL) {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}AMIDA DE ÁCIDO 2-FENILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO Y {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}AMIDA DE ÁCIDO 2-FENILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de 2-fenilciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, ambos compuestos se obtienen de la reacción. Se aísla (2-fenilciclopropanocarbonil) { 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}amida de ácido 2-Fenilciclopropanocarboxílico mediante cromatografía de columna eluyendo con EtOAc:hexano =40:60 y se obtiene como un polvo blanco (20% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73, 7.62, 7.54, 7.34, 7.22, 7.16, 7.04, 6.84, 3.99, 3.82, 3.63, 3.28, 2.62, 2.31, 1.76, 1.38. MS (ES+) m/ z 640.3 (M+1).

Se aísla {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}amida de ácido 2-Fenilciclopropano carboxílico mediante cromatografía de columna eluyendo con EtOAc:hexano= 50:50 y se obtiene como un polvo blanco (16% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.36, 8.39, 7.76, 7.64, 7.57, 7.34, 7.18, 7.12, 3.92, 3.52, 3.37, 3.18, 2.64, 2.30, 1.34. MS (ES+) m/ z 496.3 (M+1).

EJEMPLO 6.2

{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}AMIDA DE ÁCIDO HEXANOICO

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar cloruro de hexanoilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (30% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.65, 8.62, 7.75, 7.65, 7.58, 7.46-7.53, 7.37, 4.08, 3.88, 3.52-3.78, 3.30-3.40, 2.63, 1.72-1.79, 1.24-1.40, 0.90. MS (ES+) m/ z 449.7 (M+1).

EJEMPLO 6.3

4-FLUORO- N-{6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}BENZAMIDA

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 4-fluorocloruro de bezoilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro (62% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 7.78-7.85, 7.77, 7.66, 7.52, 7.44, 7.25-7.35, 3.10-3.80.

EJEMPLO 7

SÍNTESIS DE BUTIL ÉSTER DE ÁCIDO {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}CARBÁMICO

A una solución agitada de [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometil-fenil) metanona (100 mg, 0.285 mmol) en diclorometano (5 mL) se agrega n-butil cloroformiato (0.285 mmol) en la presencia de trietilamina (0.313 mmol) a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 h y luego se detiene con agua (10 mL). La fase orgánica se lava con agua, NaCl saturado, se seca sobre MgSO₄ y luego se concentra in vacuo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0.095 g, 74% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10, 7.73, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 4.19, 3.96-4.02, 3.89-3.95, 3.61-3.66, 3.52-3.56, 3.32, 1.64-1.70, 1.38-1.46, 0.95.

EJEMPLO 7.1

PROPIL ÉSTER DE ÁCIDO {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}CARBÁMICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar propil cloroformiato en lugar de n-butil cloroformiato para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (72% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10, 7.73, 7.62, 7.55, 7.37, 7.04, 4.14, 3.96-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.66, 3.52-3.56, 3.32, 1.66-1.75, 0.98. MS (ES+) m/z 438 (M+1).

EJEMPLO 7.2

ISOBUTIL ÉSTER DE ÁCIDO {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}CARBÁMICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-metilpropil cloroformiato en lugar de n-butil cloroformiato para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09, 7.73, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 3.96, 3.95-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.65, 3.52-3.56, 3.32, 1.94-2.04, 0.96. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

EJEMPLO 7.3

15 ETIL ÉSTER DE ÁCIDO {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}CARBÁMICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar etil cloroformiato en lugar de n-butil cloroformiato para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro (35% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 10.30, 7.82-7.85, 7.76, 7.67, 7.52, 7.37, 4.15, 3.15-3.85, 1.10. MS (ES+) m/z 424 (M+1).

EJEMPLO 8

SÍNTESIS DE 1-(3-CICLOPROPILPROPIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN- 3-IL}UREA

25 Se agrega lentamente [4-(6-Aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona (200 mg, 0.57 mmol) a una solución enfriada en hielo de 1,1'-carbonildiimidazol (110 mg, 0.683 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL). La temperatura luego se eleva a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante otras 4 horas. Luego se agrega 3- Ciclopropilpropilamina (48.5 mg, 0.569 mmol) a la mezcla de reacción que se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se lava mediante bicarbonato de sodio saturado y solución salina, se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna flash para producir el producto como un sólido blanco (23 mg, 8.5% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.2, 7.68-7.83, 7.72, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 3.95-4.02, 3.83-3.95, 3.50-3.68, 3.40-3.50, 3.26-3.38, 1.60-1.72, 1.17-1.30, 0.71-0.80, 0.44-0.50, -0.06-0.013. MS (ES+) m/z 477 (M+1).

EJEMPLO 8.1

1-{6-[4 -(2 ,6-DIFLUOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL} -3- (3-METILBUTIL) UREA

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 3-metilbutilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2,5-difluorofenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (27% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75, 7.68, 7.32-7.43, 7.07, 6.89-7.00, 3.85-4.00, 3.25-3.75, 1.40-1.65, 0.89. MS (ES+) m/z 432.8 (M+1).

EJEMPLO 8.2

1-CICLOPROPILMETIL -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ciclopropilmetilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (50% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.54, 7.37, 7.09, 4.07-3.18, 1.12-0.98, 0.52-0.46, 0.27-0.22. MS (ES+) m/z 449.9 (M+1).

EJEMPLO 8.3

1-(3,3-DIMETILBUTIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 3,3-dimetilbutilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-7.54, 7.37, 7.09, 4.08-3.16, 1.52-1.44, 0.88. MS (ES+) m/z 479.3 (M+1).

EJEMPLO 8.4

1-(2- CICLOPROPILETIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo (65% de rendimiento). p.f. >300 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73, 7.62, 7.55, 7.36, 7.07, 4.07.00, 3.94-3.89, 3.64-3.56, 3.47-3.45, 3.40-3.32, 1.46, 0.69-0.66, 0.47-0.38, 0.06-0.00. MS (ES+) m/z 463 (M+1).

EJEMPLO 8.5

15 1-(2-ISOPROPOXIETIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-isopropoxietilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo (15% de rendimiento). p.f. >300 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69, 7.60-7.56, 7.51, 7.35, 3.98-3.92, 3.74-3.64, 3.45-3.44, 3.38-3.19, 3.09-2.97, 2.95-2.86, 2.84-2.77, 2.00-1.74, 1.77-1.74, 1.38. MS (ES+) m/z 470 (M+1).

EJEMPLO 8.6

1-(3-HIDROXI-4,4-DIMETILPENTIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN- 3- IL}UREA

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 3-hidroxi-4,4-dimetilpentilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo (32% de rendimiento). p.f. 218-221 °C. MS (ES+) m/z 470 (M+1).

EJEMPLO 8.7

30 1-(2- CICLOPROPILETIL) -3- {6-[4 -(2 -FLUORO-6-TRIFLUOROMETILBENZOIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN- 3- IL}UREA

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-fluoro-6-trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14, 7.58-7.54, 7.43, 7.38-7.34, 7.10-7.05, 4.01-3.94, 3.58-3.32, 1.46, 0.72-0.67, 0.45-0.39, 0.08-0.02.

EJEMPLO 8.8

1-(2- CICLOPROPILETIL) -3- {6-[4 -(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN- 3- IL}UREA

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (5-fluoro -2- trifluorometilfenil) - metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (30% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30, 7.76-7.71, 7.23, 7.10-7.06, 4.00-3.97, 3.91-3.87, 3.65-3.45, 3.88-3.40, 1.26-1.24, 0.74-0.68, 0.44-0.43, 0.05-0.04.

EJEMPLO 8.9

1-(2- CICLOPROPILETIL) -3- {6-[4 -(2 ,6-DIFLUOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2,6-difluorofenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (14.1% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16, 7.89, 7.62-7.52, 7.37, 7.26-7.21, 3.81-3.78, 3.58-3.52, 3.44-3.37, 3.32-3.28, 3.24-3.18, 1.36, 0.70-0.65, 0.42-0.37, 0.07-0.03.

EJEMPLO 8.10

10 1-(3-CICLOPROPILPROPIL) -3- {6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN-3-IL}UREA

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona en lugar de [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (5-fluoro -2- trifluorometilfenil) metanona para reaccionar con 3-ciclopropilpropilamina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (15% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32-8.31, 7.76-7.73, 7.76-7.73, 7.25-7.22, 7.13-7.06, 4.14-3.98, 3.95-3.85, 3.68-3.52, 3.40-3.32, 1.70-1.60, 1.28-1.21, 0.65-0.62, 0.40-0.36, 0.03-0.02.

EJEMPLO 8.11

1-(4-METILPENTIL) -3- {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}UREA

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar 4-metilpentilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (0.039 g, 29% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.7-10.2, 7.85-7.77, 7.73, 7.65-7.5, 7.35, 7.1-7.07, 4.08-3.95, 3.94-3.83, 3.64-3.52, 3.48-3.38, 3.35-3.21, 1.6-1.45, 1.25-1.12, 0.83. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 156.8, 155.8, 151.7, 134.4, 132.3, 129.4, 127.2, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 121.3, 118.4, 46.4, 46.02, 45.8, 40.3, 36.1, 28.3, 27.8, 22.5.
25 MS (ES+) m/z 479.4 (M+1).

EJEMPLO 9

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2,5- DICLOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Una mezcla de (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico (0.255 mmol), ácido 2,5-diclorobenzoico (0.31 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.51 mmol) y hidrato de 1-hidroxibenotriazol (0.31 mmol) en DMF (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se agrega 1-(3-Dimetilaminopropil) -3- etilcarbodiimida (0.31 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, y luego se diluye con EtOAc (50 mL) y se lava con NaHCO₃ acuosa saturado (2 x 20 mL) y solución salina (2 x 20 mL).
35 El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra, y se purifica mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título como un sólido blanco (102 mg, 89 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.85, 7.32-7.40, 7.01, 4.01-4.08, 3.77-3.93, 3.35-3.55, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 450 (M+1).

EJEMPLO 9.1

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-METIL -2- TRIFLUOROMETILFURAN -3- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 5-metil -2- trifluorometilfuran- 3- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (53% de rendimiento). p.f. 128-130°C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 7.99, 7.01, 6.15, 3.89-3.94, 3.77-3.82, 3.52-3.60, 2.39, 1.52, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.13. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

EJEMPLO 9.2

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -CLOROPIRIDINA -3- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-cloropiridina -3- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (44% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50, 8.08, 7.99, 7.71, 7.37, 7.02, 4.05-4.13, 3.78-3.95, 3.34-3.60, 1.51, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.12. MS (ES+) m/z 415 (M+1).

EJEMPLO 9.3

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -METIL-5-TRIFLUOROMETILOXAZOL-4-CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-metil-5-trifluorometiloxazol- 4- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.98, 6.99, 3.75-3.95, 3.50-3.59, 2.55, 1.51, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.06-0.12. MS (ES+) m/z 453 (M+1).

EJEMPLO 9.4

15 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,6-DICLOROPIRIDINA -3- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2,6-dicloropiridina -3- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (19% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.97, 7.65, 7.37, 7.01, 3.70-4.10, 3.29-3.61, 1.52, 0.68-0.80, 0.42-0.49, 0.06-0.13. MS (ES+) m/z 449 (M+1).

EJEMPLO 9.5

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(1-BENCIL-5-TRIFLUOROMETIL-1 H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL) - PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA- 3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 1-bencil-5-trifluorometil- 1 H-[1,2,3]triazol-4- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (32% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03, 7.81, 7.33-7.27, 6.86, 5.92, 5.39, 3.71, 3.47, 3.05, 2.63, 2.43, 1.65, 1.48, 0.92. MS (ES+) m/z 531.2 (M+1).

EJEMPLO 9.6

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(3-BENCIL-5-TRIFLUOROMETIL-3 H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA- 3- CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 3-bencil-5-trifluorometil- 3 H-[1,2,3]triazol-4- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (37% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04, 7.83, 7.36, 7.28, 6.99, 5.69, 3.94, 3.84, 3.70, 3.46, 1.75-1.61, 1.49, 0.91. MS (ES+) m/z 531.2 (M+1).

EJEMPLO 9.7

40 (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -METIL-5-TRIFLUOROMETIL-2 H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA- 3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-metil-5-trifluorometil- 2 H-[1,2,3]triazol-4- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (15% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05, 7.83, 7.00, 4.28, 3.97-3.67, 3.51-3.45, 1.75-1.68, 1.49, 0.92. MS (ES+) m/z 455.2 (M+1).

EJEMPLO 9.8

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-TRIFLUOROMETIL-3 H-IMIDAZOL-4-CARBONIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 5-trifluorometil-3 H-imidazol- 4- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 8.03, 7.86, 7.70, 6.99, 3.80, 3.46, 1.75-1.62, 1.48, 0.92. MS (ES+) m/ z 440.2 (M+1).

EJEMPLO 9.9

- 10 (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -METANOSULFONILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-metanosulfonilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (97% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11, 8.03, 7.85, 7.74-7.62, 7.38, 4.32-3.33, 3.27, 1.73-1.62, 1.52-1.46, 0.94. MS (ES+) m/ z 484.3 (M+1).

EJEMPLO 9.10

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,2-DIMETILBUTIRIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2,2-dimetilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (46% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 8.01, 6.98, 3.86-3.73, 3.57, 1.68, 1.52, 0.92, 0.80-0.72, 0.49-0.45, 0.14-0.08. M S (ES+) m/ z 374.3 (M+1).

- 25 **EJEMPLO 9.11**

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,2-DIMETILPENTANOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2,2-dimetilpentanoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (61% de rendimiento). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.96, 6.98, 3.85-3.72, 3.56, 1.64-1.45, 1.23, 0.96, 0.82-0.62, 0.49-0.45, 0.12-0.07. MS (ES+) m/ z 388.2 (M+1).

EJEMPLO 9.12

- 35 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- METOXIBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 5-fluoro -2- metoxibenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) - amida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (61 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.96, 7.10-6.98, 6.86-6.84, 4.03-3.37, 1.51, 0.80-0.72, 0.49-0.44, 0.15-0.10. MS (ES+) m/ z 428.1 (M+1).

EJEMPLO 9.13

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -DIMETILAMINOBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-dimetilaminobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (61% de

rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.96, 7.36-7.25, 7.05-6.94, 4.17-3.40, 2.80, 1.51, 0.80-0.73, 0.47-0.42, 0.12-0.07.

EJEMPLO 9.14

5 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -CLORO-5-DIMETILAMINO BENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-cloro-5-dimetilaminobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) - amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (53% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.96, 7.39, 6.94, 6.66, 6.55, 4.14-3.32, 2.93, 1.52, 0.75-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05. MS (ES+) m/z 457.4 (M+1).

EJEMPLO 9.15

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2,5- DIMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2,5-dimetilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.96, 7.16-7.11, 7.03-6.97, 4.12-3.67, 2.23, 2.22, 1.52, 0.82-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05. MS (ES+) m/z 408.3 (M+1).

EJEMPLO 9.16

20 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2,5- DICLOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2,5-diclorobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.96, 7.38-7.30, 6.97, 4.12-3.23, 1.50, 0.80-0.67, 0.51-0.38, 0.16-0.06. MS (ES+) m/z 448.2 (M+1).

EJEMPLO 9.17

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(1-METIL-1 H PIRROL -2- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 1-metil-1 H-pirrol -2- carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) - amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (51.8 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 8.01, 7.00, 6.75, 6.40, 6.12, 4.00-3.80, 3.58, 1.52, 0.76, 0.48, 0.10. MS (ES+) m/z 383 (M+1).

EJEMPLO 9.18

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUOROBUT -2- ENOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 4,4,4-trifluorobut -2- enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (19.6% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09, 8.00, 7.00, 6.81, 3.96-3.88, 3.78, 3.57, 1.53, 0.76, 0.48, 0.10. MS (ES+) m/z 398 (M+1).

EJEMPLO 9.19

45 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(L-HIDROXICICLOPROPANOCARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (53.4 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 8.03, 7.01, 3.98-3.73, 3.58, 1.53, 1.16, 1.02, 0.76, 0.48, 0.10. MS (ES+) m/z 360 (M+1).

EJEMPLO 9.20

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO -3- HIDROXI -3- TRIFLUOROMETILBUTIRIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro -3- hidroxí -3- trifluorometilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (45.6% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 8.03, 7.98, 7.00, 3.95-3.71, 3.56, 2.89, 1.55, 0.75, 0.48, 0.10. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 168.5, 162.8, 159.8, 145.8, 127.3, 112.5, 45.5, 44.5, 44.1, 41.3, 39.7, 34.5, 27.2, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 484 (M+1).

15 EJEMPLO 9.21

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO -3- HIDROXI -3- METILBUTIRIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro -3- hidroxí -3- metilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (50.1 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.96, 6.98, 6.23, 4.05-3.52, 2.90, 2.47, 1.53-1.43, 0.76, 0.46, 0.09. MS (ES+) m/z 430 (M+1).

EJEMPLO 9.22

25 (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-(4-CICLOBUTANOCARBONILPIPERAZIN -1- IL) PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 4-ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (45.6 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.97, 6.97, 3.82-3.64, 3.57-3.49, 3.26, 2.43-2.27, 2.22-2.05 2.02-1.81, 1.50, 0.75, 0.46, 0.08. MS (ES+) m/z 358 (M+1).

EJEMPLO 9.23

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-trifluorometilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (30.9 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.98, 7.00, 3.97-3.57, 2.20, 1.65, 1.50, 1.26, 0.75, 0.46, 0.09. MS (ES+) m/z 412 (M+1).

EJEMPLO 9.24

40 (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO -3- TRIFLUOROMETILBUT -2- ENOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro -3- trifluorometilbut- 2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (45.4 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.07, 7.97, 7.10, 7.01, 3.87-3.74, 3.58-3.50, 1.54-1.47, 0.78-0.68, 0.48-0.42, 0.10-0.05. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 162.8, 161.1, 159.8, 145.8, 135.2, 135.1, 127.3, 124.5, 112.7, 45.5, 44.4, 44.3, 40.9, 39.7, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 466 (M+1).

EJEMPLO 9.25

CICLOBUTILMETILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera para utilizar ácido 2-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con ciclobutilmetilamida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (45.0% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.04, 7.83, 7.72, 7.64-7.51, 7.32, 7.00, 4.10-4.01, 3.90-3.66, 3.49-3.27, 2.63-2.47, 2.11-1.67. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 167.7, 162.9, 159.8, 145.4, 134.2, 132.4, 129.6, 127.4, 126.9, 126.8, 125.4, 121.8, 112.8, 46.4, 44.6, 41.2, 35.1, 25.7, 18.3. MS (ES+) m/z 448 (M+1).

EJEMPLO 9.26

(2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-{4-[2-(2-TRIFLUOROMETILFENIL) ACETIL]PIPERAZIN -1- IL}PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera ácido (2-trifluorometilfenil) acético en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) - amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (78.7% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.97, 7.67-7.64, 7.53-7.48, 7.39-7.35, 6.96, 3.91, 3.87-3.67, 3.66-3.6, 3.58-3.51, 1.53-1.46, 0.78-0.64, 0.48-0.42, 0.10-0.06. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 162.9, 159.9, 145.3, 133.2, 132.0, 131.5, 128.5, 128.2, 127.2, 127.0, 126.3, 126.2, 125.5, 112.3, 45.0, 44.7, 44.2, 41.2, 39.6, 37.13, 37.11, 34.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 462.2 (M+1).

EJEMPLO 9.27 (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -CIANO BENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 2-cianobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (25.8% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.97, 7.76-7.72, 7.69-7.66, 7.58-7.55, 7.53-7.43, 6.99, 4.3-3.94, 3.88-3.85, 3.58-3.51, 1.49, 0.78-0.65, 0.48-0.37, 0.16-0.02. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 162.8, 159.9, 145.3, 139.3, 133.3, 133.04, 129.9, 127.6, 127.03, 116.8, 112.4, 109.9, 46.4, 44.7, 44.6, 41.6, 39.6, 34.4, 8.6, 4.1. MS (ES+) m/z 405.2 (M+1).

EJEMPLO 9.28**30 (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4-TRIFLUOROMETILPIRIDINA -3- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO**

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 4-trifluorometilpiridina -3- carboxílico ácido en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (69% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.87, 8.69, 8.05, 7.82, 7.62, 7.00, 4.10-3.69, 3.51-3.44, 3.38-3.35, 1.75-1.61, 1.52-1.45, 0.90. MS (ES+) m/z 451.3 (M+1).

EJEMPLO 9.29

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO -3- METILBUT -2- ENOIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 4,4,4-trifluoro -3- metilbut -2- enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (62% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.83, 7.00, 6.55, 3.86-3.83, 3.80-3.73, 3.62-3.60, 3.48, 2.01, 1.75-1.62, 1.49, 0.92. MS (ES+) m/z 414.4 (M+1).

EJEMPLO 9.30

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(1-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (72% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.83, 6.98, 3.90-3.80, 3.48, 1.66, 1.48, 1.39-1.35, 1.18-1.14, 0.92. MS (ES+) m/z 414.2 (M+1).

5 EJEMPLO 9.31

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(PIRIDINA -2- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO ÁCIDO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido piridina -2- carboxílico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (70% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60-8.58, 8.03, 7.98, 7.86-7.79, 7.73-7.71, 7.39-7.35, 6.98, 3.96-3.83, 3.54, 1.50, 0.78-0.69, 0.47-0.41, 0.08-0.05. MS (ES+) m/z 381.2 (M+1).

EJEMPLO 9.32

15 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILFURAN -3- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 2-trifluorometilfuran -3- carboxílico para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.96, 7.56, 7.00, 6.54, 3.9-3.7, 3.6-3.5, 1.49, 0.79-0.66, 0.47-0.41, 0.09-0.04. ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 161.78, 160.01, 145.60, 145.05, 138.14, 137.57, 127,15, 121.74, 120.54, 112.54, 110.88, 46.33, 44.59, 41.43, 39.67, 34.52, 8.64, 4.23. MS (ES+) m/z 438.2 (M+1).

EJEMPLO 10

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-TRIFLUOROMETIL-3 H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA- 3- CARBOXÍLICO

25 Se disuelve (3- metilbutil) amida de ácido 6-[4-(3-Bencil-5-trifluorometil-3 H-[1,2,3]triazol-4-carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (0.4 g, 0.75 mmol) en 10 mL de MeOH con 3 gotas de ácido acético y se agrega 0.2 g de 10% de Pd/C. La mezcla de reacción se mantiene bajo presión normal de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. Después de filtración la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida y el residuo se recristaliza a partir de 3 mL de EtOH para dar 120 mg (36% de rendimiento) de (3-metilbutil) amida de ácido 6-[4-(5-trifluorometil-3 H-[1,2,3]triazol-4-carbonil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico como un polvo blanco. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆) δ 8.18, 7.91, 7.32, 3.92-3.72, 3.45, 1.67, 1.52, 0.92.

30

EJEMPLO 11

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENCIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

35 Una mezcla de (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico (0.255 mmol), cloruro de 2-trifluorometilbencilo (0.255 mmol), y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (0.77 mmol) se agita y se calienta a 60° C durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluye con EtOAc (100 mL) y se lava con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 20 mL) y solución salina (2 x 20 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra, y se purifica mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 72 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00, 7.86, 7.82, 7.65, 7.55, 7.37, 6.95, 3.74-3.79, 3.73, 3.46-3.52, 2.62, 1.65-1.76, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 436 (M+1).

40

EJEMPLO 11.1

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENCIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina- 3-carboxílico en lugar de (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico para reaccionar con cloruro de 2-trifluorometilbencilo, se obtiene el compuesto del título

como un sólido blanco (32% de rendimiento). p.f. 106-108° C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97-8.04, 7.83, 7.65, 7.55, 7.37, 6.96, 3.77, 3.73, 3.56, 2.63, 1.52, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.13. MS (ES+) m/z 434 (M+1).

EJEMPLO 11.2

5 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENCIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 5-fluoro -2- trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (40% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-8.01, 7.57-7.68, 7.04, 6.95, 3.79, 3.71, 3.56, 2.64, 1.51, 0.68-0.82, 0.43-0.51, 0.06-0.13. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

EJEMPLO 11.3

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENCIL) -PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 4-fluoro -2- trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (38% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.04, 7.81, 7.36, 7.20-7.29, 6.96, 3.76, 3.68, 3.56, 2.61, 1.51, 0.68-0.84, 0.43-0.51, 0.06-0.13. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

EJEMPLO 11.4

20 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO -2- TRIFLUOROMETILBENCIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 5-cloro -2- trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (48% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.05, 7.87, 7.58, 7.34, 6.97, 3.80, 3.70, 3.56, 2.64, 1.53, 1.51, 0.70-0.83, 0.43-0.51, 0.07-0.13. MS (ES+) m/z 468 (M+1).

EJEMPLO 11.5

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -CLORO-4-FLUOROBENCIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 2-cloro-4-fluorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (26% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92-8.03, 7.38-7.50, 7.06-7.14, 6.88-7.03, 3.68-3.78, 3.62, 3.46-3.58, 2.55-2.69, 1.42-1.54, 0.68-0.80, 0.40-0.49, 0.02-0.13. MS (ES+) m/z 418 (M+1).

EJEMPLO 11.6

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2,5- DICLOROBENCIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 2,5-diclorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (43% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.04, 7.53, 7.16-7.33, 6.96, 3.75-3.84, 3.64, 3.56, 2.62-2.70, 1.53, 1.51, 0.70-0.83, 0.43-0.51, 0.06-0.13. MS (ES+) m/z 434 (M+1).

EJEMPLO 11.7

45 (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENCIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 5-fluoro -2- trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico (3- metilbutil) amida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (34% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02, 7.82-7.92, 7.57-7.68, 7.00-7.09, 6.96, 3.79, 3.71, 3.50, 2.64, 1.64-1.78, 1.51, 0.94. MS (ES+) m/z 454 (M+1).

EJEMPLO 11.8

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,4-DICLOROBENCIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 2,4-diclorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro (75% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-8.02, 7.44, 7.38, 7.23, 6.93, 3.70-3.77, 3.60-3.63, 3.54, 2.60-2.65, 1.50, 0.74, 0.45, 0.08. MS (ES+) m/z 434 (M+1).

EJEMPLO 11.9

15 (3-CICLOPROPILPROPI) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENCIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 5-fluoro -2- trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico (3- ciclopropilpropil) amida, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro (34% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98, 7.88, 7.55-7.65, 7.2, 6.93, 3.68-3.85, 3.50, 2.60, 1.70, 1.25, 0.65, 0.40, 0.09. MS (ES+) m/z 466 (M+1).

EJEMPLO 11.10

SÍNTESIS DE PENT-4-ENILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar cloruro de 5-fluoro -2- (trifluorometil) bencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con pent-4-enilamida de ácido 6-piperazin -1- ilpiridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (17.3% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99, 7.92, 7.77, 7.27, 7.11, 7.00, 5.91-5.78, 5.09-4.95, 4.08-3.65, 3.47-3.27, 2.18-2.11, 1.75-1.65. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 165.7, 162.9, 162.7, 160.2, 145.5, 138.0, 129.3, 129.6, 129.5, 116.7, 114.9, 114.8, 114.6, 112.4, 46.3, 44.4, 41.2, 38.7, 31.1, 28.9. MS (ES+) m/z 466.3 (M+1).

EJEMPLO 12

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE 6-[4 -(2 -AMINOBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

35 Se hidrogena (3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Nitrobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (100 mg, 0.235 mmol) con 10 mg 10% de Pd/C como catalizador a temperatura ambiente bajo 1 atmósfera durante 24 horas. La mezcla se filtra a través de una torta de celita. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía flash (acetato de etilo) para dar un sólido blanco (83% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.86, 7.19-7.23, 7.10-7.13, 6.99, 4.40, 3.74-3.88, 3.50, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 397 (M+1).

EJEMPLO 13

40 SÍNTESIS DE 3,3-DIMETILBUTIL ÉSTER DE ÁCIDO {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- IL}CARBÁMICO

45 A una solución de [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona (200 mg, 0.57 mmol) en 10 mL de dioxano se agrega clorofornio de triclorometilo (112.7 mg, 0.57 mmol) y se agita a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se agregan 3,3-dimetilbutan -1- ol (175.5 mg, 1.71 mmol) y trietilamina (57.6 mg, 0.57 mmol) y la temperatura se eleva a 80° C. La mezcla se agita durante 3 h bajo N₂, y luego se concentra. El residuo se disuelve en diclorometano (100 mL), y se lava con HCl 1 N (2 x 20 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 20 mL) y finalmente con solución salina (2 x 20 mL). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra, y luego se purifica mediante cromatografía de columna eluida con hexano: acetato de etilo (1:2). El

producto se obtiene como un sólido blanco (30 mg, 11% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38, 7.89, 7.83, 7.77, 7.67, 7.54, 7.47, 4.14, 3.10-3.90, 1.55, 0.95.

EJEMPLO 13.1

2- CICLOPROPILETEL ÉSTER DE ÁCIDO {6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZIN -3- ILI CARBÁMICO

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 2-ciclopropiletanol en lugar de 3,3-dimetilbutan -1- ol para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin -3- il) piperazin -1- il] (2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (8.3% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11, 7.73, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 4.25, 3.95-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.65, 3.52-3.56, 3.32, 1.58, 0.71-0.80, 0.44-0.50, 0.05-0.013. MS (ES+) m/z 464 (M+1).

EJEMPLO 14

SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO -2- METILBUTIRIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Una mezcla de sal de TFA de (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico (100 mg, 0.25 mmol), ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico (47.8 mg, 0.31 mmol), 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (77.8 mg, 0.51 mmol) y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (41.4 mg, 0.31 mmol) en DMF (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agrega 1-(3-Dimetilaminopropil) -3- etilcarbodiimida (47.6 mg, 0.31 mmol) a esta solución. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluye con acetato de etilo (50 mL) y se lava con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 20 mL) y finalmente con solución salina (2 x 20 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra, y luego se purifica mediante cromatografía de columna eluida con hexanos: acetato de etilo (1: 2). El producto se obtiene como un sólido blanco con escamas (80 mg, 75% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.85, 7.01, 3.60-4.00, 3.50, 3.15, 2.80, 2.21, 1.70, 1.50, 1.25, 0.95. MS (ES+) m/z 416 (M+1).

EJEMPLO 14.1

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO -3- METILBUTIRIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 4,4,4-tifluoro -3- metilbutírico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco con escamas (63% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.85, 7.00, 3.69-3.98, 3.67, 3.50, 3.00, 2.71, 2.35, 1.70, 1.50, 1.20, 0.95. MS (ES+) m/z 415 (M+1).

EJEMPLO 14.2

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUOROBUTIRIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 4,4,4-trifluorobutírico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco con escamas (49% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.85, 7.00, 3.91, 3.82, 3.72, 3.67, 3.50, 2.50-2.67, 1.70, 1.50, 0.95. MS (ES+) m/z 402 (M+1).

EJEMPLO 14.3

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(6-CLOROPIRIDINA -2- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 6-cloropiridina -2- carboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco con escamas (12% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.87, 7.82, 7.70, 7.43, 7.00, 3.80-4.00, 3.50, 1.70, 1.53, 0.95. MS (ES+) m/z 417 (M+1).

EJEMPLO 14.4

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -METILCICLOHEXANOCARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 2- metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (60% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 8.00, 7.00, 3.50-4.00, 2.70, 2.05, 1.20-1.90, 0.90, 0.75, 0.45, 0.10. MS (ES+) m/z 400 (M+1).

EJEMPLO 14.5

10 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(3-METILCICLOHEXANOCARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 3- metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (27% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.99, 6.99, 3.89, 3.79, 3.65-3.72, 3.56, 2.55, 1.20-1.86, 0.99, 0.92, 0.75, 0.47, 0.10. MS (ES+) m/z 400 (M+1).

EJEMPLO 14.6

(2- ciclopropiletíl) AMIDA de ácido 6-[4-(4-METILCICLOHEXANOCARBONIL) PIPERAZIN -1- il]PIRIDAZINA -3- carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 4- metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (43% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.09, 7.05, 3.89, 3.79, 3.64-3.70, 3.56, 2.40-2.60, 1.65-1.88, 1.50-1.62, 0.99, 0.91, 0.75, 0.48, 0.10. MS (ES+) m/z 400 (M+1).

EJEMPLO 14.7

METIL ÉSTER DE ÁCIDO 2-{4-[6-(2- CICLOPROPILETILCARBAMOIL) PIRIDAZIN -3- IL]PIPERAZINA -1- CARBONIL} BENZOICO:

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar monometil éster ácido ftálico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico para reaccionar con (2- ciclopropiletíl) amida de ácido 6- piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro (97% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-8.06, 7.96, 7.88, 7.60, 7.48, 7.30, 6.98, 3.72-4.02, 3.54, 3.33, 1.49, 0.74, 0.45, 0.08. MS (ES+) m/z 438 (M+1).

EJEMPLO 14.8

35 (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(3,3,3-TRIFLUORO -2- HIDROXI -2- METILPROPIONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 3,3,3-trifluoro -2- hidroxil -2- metilpropiónico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro -2- metilbutírico para reaccionar con (3-metilbutil) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (55% de rendimiento). p.f. 181-183° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.98, 7.01, 4.86, 3.92-3.81, 3.55, 1.74, 1.51, 0.81-0.68, 0.46, 0.09. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 163.1, 160.0, 145.4, 127.1, 126.3, 122.5, 112.5, 76.8-75.6 (q, J = 117 Hz, C-19F), 44.6, 39.7, 35.3, 20.5, 8.5, 4.8. MS (ES+) m/z 416 (M+1).

EJEMPLO 15

SÍNTESIS DE (2-CICLOPROPILOL -2- HIDROXIETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 A una solución de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (58 mg, 0.24 mmol) en 10 mL de DMF se agrega 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (0.109 g), piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil)

metanona (86.7 mg, 0.33 mmol) y Bu₄Ni (4 mg, 0.01 mmol). La mezcla se calienta a 80° C durante la noche. Se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 15 mL). El extracto orgánico se lava con HCl diluido, seguido por solución de bicarbonato y solución salina, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se disuelve en small amount de diclorometano y se purifica mediante cromatografía de columna eluida con acetato de etilo para producir el producto como un sólido blanco (35.5 mg, 32% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24, 8.02, 7.73, 7.58, 7.34, 6.98, 4.04, 3.85, 3.52, 3.33, 3.10, 2.60-2.41, 0.95, 0.52, 0.32. MS (ES+) m/z 464.3 (M+1).

EJEMPLO 15.1

METIL ÉSTER DE ÁCIDO 4-METIL -2- ((6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3-CARBONIL)AMINO) PENTANOICO:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar metil éster de ácido 2-[(6-cloropiridazina -3- carbonil) amino]-4-metilpentanoico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) -metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (36% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16, 8.04, 7.85, 7.66-7.53, 7.28, 7.00, 4.82-4.77, 4.14-3.68, 3.58-3.51, 1.83-1.60, 1.03-0.95.

EJEMPLO 15.2

CICLOPROPILMETILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ciclopropilmetilamida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico ciclopropilmetilamida en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (31% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16-7.88, 7.75, 7.68-7.46, 7.18, 7.00, 4.17-3.64, 3.21-3.12, 1.07-1.00, 0.61-0.44, 0.26-0.20.

EJEMPLO 15.3

[2-(4-METOXIFENIL) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar [2-(4-metoxifenil) etil]amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (12% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.93, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.12, 6.92, 6.81, 4.08-3.46, 3.33, 2.87.

EJEMPLO 15.4

(3-FENILPROPIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) -PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-fenilpropil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (15% rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.93, 7.74, 7.63, 7.56, 7.39, 7.29-7.13, 6.92, 4.12-3.29, 2.68, 2.02-1.83.

EJEMPLO 15.5

[2-(4-CLOROFENOXI) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar [2-(4-clorofenoxi)etil]amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloro-piridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (13% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27, 8.05, 7.74, 7.64, 7.57, 7.37, 7.25-7.20, 7.00, 6.85-6.82, 4.02-3.32.

EJEMPLO 15.6

[2-(4-FLUOROFENOXI) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico [2-(4-fluorofenoxi)etil]amida en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) -metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (49% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28, 8.05, 7.74, 7.63, 7.56, 7.35, 7.03-6.92, 6.87-6.81, 4.02-3.30.

EJEMPLO 15.7

10 [2-(2,4-DIFLUOROFENIL) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar [2-(2,4-difluorofenil) etil]amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (33% de rendimiento). p.f. 179-181° C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.91, 7.75, 7.61, 7.37, 7.30-6.89, 4.09-3.66, 3.38-3.32, 2.88. MS (ES+) m/z 520 (M+1).

EJEMPLO 15.8

(3,3-DIMETILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3,3-dimetilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (17% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.83-7.72, 7.64, 7.57, 7.38, 6.98, 4.09-3.66, 3.50-3.45, 3.37-3.34, 1.57-1.52, 0.96. MS (ES+) m/z 464.6 (M+1).

EJEMPLO 15.9

(2-FENILCICLOPROPILMETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-fenilciclopropilmetil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (25% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.03, 7.76, 7.64, 7.57, 7.36, 7.28-7.21, 7.17-7.12, 7.07-6.96, 4.09-3.32, 1.92-1.86, 1.47-1.38, 1.01-0.96. MS (ES+) m/z 510.4 (M+1).

EJEMPLO 15.10

35 (3-CICLOPROPILPROPIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

- 40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-ciclopropilpropil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (28% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.89, 7.73, 7.65, 7.58, 7.38, 6.99, 4.08-3.67, 3.54-3.46, 3.39-3.31, 1.77-1.66, 1.34-1.23, 0.72-0.62, 0.45-0.36, 0.06-0.04. MS (ES+) m/z 462.2 (M+1).

EJEMPLO 15.11

45 T-BUTIL ÉSTER DE ÁCIDO DE 4-[6-(2- CICLOPROPILETILCARBAMOIL) PIRIDAZIN -3- IL]PIPERAZINA -1- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con t-butil éster de ácido piperazina -1- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-7.95, 6.97, 3.62-3.54, 1.59-1.44, 1.34-1.23, 0.72-0.62, 0.45-0.36, 0.06-0.04. MS (ES+) m/z 376.3 (M+1).

EJEMPLO 15.12

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(TETRAHIDROFURAN -2- CARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(tetrahydrofuran -2- IL) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12-7.88, 6.97, 4.64-4.60, 3.93-3.42, 2.56-2.35, 2.10-1.93, 1.52-1.38, 0.84-0.62, 0.50-0.38, 0.17-0.05. MS (ES+) m/z 374.3 (M+1).

EJEMPLO 15.13

15 [2-(3-FLUOROFENIL) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar [2-(3-fluorofenil) etil] amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (71% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.93, 7.74, 7.64-7.56, 7.37-7.35, 7.26-7.24, 7.01-6.90, 4.10-4.03, 3.89-3.70, 3.36-3.33, 2.92.

EJEMPLO 15.14

[2-(4-FLUOROFENIL) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar [2-(4-fluorofenil) etil]amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (59.8% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.92, 7.72-7.76, 7.66-7.54, 7.38-7.34, 7.20-7.14, 7.0-6.94, 4.10-4.02, 3.92-3.84, 3.80-3.68, 3.37-3.36, 2.90.

EJEMPLO 15.15

[2-(2-FLUOROFENIL) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar [2-(2-fluorofenil) etil]amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (70.7% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.95, 7.75-7.72, 7.63, 7.55, 7.36, 7.22-7.15, 7.05-6.97, 4.07-4.02, 3.89-3.83, 3.79-3.67, 3.35-3.32, 2.96.

EJEMPLO 15.16

40 [2-(4-CLOROFENIL) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar [2-(4-clorofenil) etil]amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro (46.5% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10, 7.95, 7.75, 7.65, 7.58, 7.35, 7.25, 7.15, 7.00, 4.10, 3.95-3.66, 3.38, 2.90.

EJEMPLO 15.17

[2-(3-CLOROFENIL) ETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar [2-(3-clorofenil) etil]amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro (59.6% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.94, 7.75, 7.64, 7.57, 7.37, 7.26, 7.24-7.19, 7.12, 7.00, 4.10, 3.95-3.66, 3.38, 2.90.

EJEMPLO 15.18

10 (2-FENILPROPILO) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-fenilpropil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (63.2% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97, 7.80, 7.68, 7.57, 7.50, 7.30, 7.24, 7.20-7.12, 6.92, 3.98, 3.80, 3.74-3.60, 3.53, 3.28, 3.00, 1.28.

EJEMPLO 15.19

(2-BIFENIL-4-ILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-bifenil-4-il-etil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (63.2% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.98, 7.76, 7.64, 7.60-7.52, 7.44, 7.38-7.30, 7.00, 4.06, 3.88, 3.82-3.68, 3.36, 2.98.

EJEMPLO 15.20

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-metilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (63.2% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.98, 7.75, 7.64, 7.57, 7.37, 7.00, 4.06, 3.89, 3.82-3.64, 3.49, 3.36, 1.70, 1.50, 0.95.

EJEMPLO 15.21

35 (4-HIDROXIBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (4-hidroxibutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (30% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.98, 7.75, 7.63, 7.57, 7.37, 6.99, 4.06, 3.88, 3.82-3.67, 3.52, 3.36, 1.70.

EJEMPLO 15.22

(2-HIDROXI- 2-FENILETIL) AMIDA DE ÁCIDO (R)-6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-hidroxi -2- feniletil) amida de ácido (R)-6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el

compuesto del título como un polvo blanco (64.5% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28, 8.05, 7.76, 7.64, 7.58, 7.44-7.32, 7.29, 7.00, 4.96, 4.08, 3.92-3.68, 3.61, 3.36.

EJEMPLO 15.23

5 (2-HIDROXI- 2-FENILETIL) AMIDA DE ÁCIDO (S)-6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-hidroxi -2-feniletíl) amida de ácido (S)-6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (64.5% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28, 8.05, 7.76, 7.64, 7.58, 7.44-7.32, 7.29, 7.00, 4.96, 4.08, 3.92-3.68, 3.61, 3.36. MS (ES+) m/z 500 (M+1).

EJEMPLO 15.24

ETIL ÉSTER DE ÁCIDO DE 4-((6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBONIL)AMINO)BUTÍRICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar etil éster de ácido 2-[(6-cloropiridazina -3- carbonil) amino]butírico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (37.8% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.96, 7.75, 7.65, 7.57, 7.37, 7.00, 4.16-4.04, 3.92-3.70, 3.56, 3.36, 2.40, 1.25. MS (ES+) m/z 494 (M+1).

EJEMPLO 15.25

20 (3-HIDROXI- 4,4-DIMETILPENTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-hidroxi-4,4-dimetilpentil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (39% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18, 8.05, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 6.99, 4.05, 3.92-3.67, 3.45-3.32, 3.26, 1.76, 1.55, 0.88. MS (ES+) m/z 494 (M+1).

EJEMPLO 15.26

(3-HIDROXI- 3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-hidroxi -3-metilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (46.4% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30, 8.05, 7.75, 7.65, 7.57, 7.37, 6.98, 4.06, 3.88, 3.81-3.69, 3.64, 3.40-3.32, 1.80, 1.64, 1.30. MS (ES+) m/z 466 (M+1).

EJEMPLO 15.27

(2-ETOXIETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-etoxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (24.8% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18, 8.07, 7.76, 7.65, 7.58, 7.38, 7.00, 4.07, 3.90, 3.83-3.65, 3.60, 3.52, 3.36, 1.20. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

EJEMPLO 15.28

PENTILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar pentilamida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). p.f. 123-125° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.85, 7.62, 7.54, 7.35, 6.97, 4.06-3.99, 3.91-3.69, 3.44, 3.33, 1.62-1.55, 1.37-1.33, 0.95-0.81. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.5, 132.4, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9-127.8, 112.5, 77.2, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 29.3, 29.1, 22.4, 14.0. MS (ES+) m/z 450.2 (M+1), 472.2 (M+Na).

EJEMPLO 15.29

10 (2-HIDROXI- 3,3-DIMETILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título as a brown solid (75% de rendimiento). p.f. 236-240° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90, 7.83-7.79, 7.75-7.73, 7.69-7.65, 7.54-7.52, 7.30, 4.29, 3.91-3.73, 3.43-3.32, 3.20-3.11, 2.81, 2.77, 0.95. MS (ES+) m/z 480 (M+1).

EJEMPLO 15.30

(2-HIDROXI- 3,3-DIMETILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(5-fluoro -2- trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título as a brown solid (51% de rendimiento). p.f. 186-189° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20, 8.04, 7.75, 7.22, 7.07, 6.98, 4.06-3.98, 3.91-3.71, 3.47-3.23, 2.45, 0.96. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 164.1, 160.1, 160.0, 130.1, 127.2, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.4, 79.4, 46.4, 44.5, 44.3, 41.9, 41.3, 34.4, 25.7. MS (ES+) m/z 498 (M+1).

EJEMPLO 15.31

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -METILCICLOPROPANOCARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-metilciclopropil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (88% de rendimiento). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 163.5, 159.5, 144.9, 131.3, 126.4, 115.1, 49.7, 45.2, 39.5, 37.5, 37.2, 35.3, 34.6, 29.9, 28.5, 26.5, 23.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 360 (M+3).

EJEMPLO 15.32

PENTILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar pentilamida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(5-fluoro -2- trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (31% de rendimiento). p.f. 162-164° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.87, 7.24, 7.07, 6.99, 4.08-3.99, 3.90-3.66, 3.45, 3.35, 1.65-1.55, 1.37-1.30. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 162.9, 160.0, 145.7, 129.7, 127.2, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.6, 77.2, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 29.3, 29.1, 22.4, 14.0.

EJEMPLO 15.33

45 (4-METILPENTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (4-metilpentil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (36% de rendimiento), p.f. 43-45° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71, 7.66-7.52, 7.34, 6.96, 4.06-3.98, 3.87-3.68, 3.63, 3.53, 3.19, 3.25, 3.09, 1.65-1.58, 1.36-1.33, 1.26-1.12, 0.85. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 166.9, 166.2, 159.0, 158.9, 149.5, 149.4, 134.4, 132.4, 129.5, 129.2, 127.2, 126.9, 126.8, 112.6, 112.5, 51.4, 48.8, 46.4, 44.7, 44.4, 41.3, 37.8, 34.8, 34.0, 29.7, 29.0, 28.7, 27.1, 26.7, 22.5, 22.3, 14.0, 13.9. MS (ES+) m/z 464.2 (M+1), 486.2 (M+Na).

EJEMPLO 15.34

10 (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-metilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(5-fluoro -2- trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (28.3% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.86, 7.78-7.75, 7.28-7.22, 7.12-7.08, 7.02, 4.08-4.01, 3.91-3.86, 3.82-3.68, 3.55-3.46, 3.38, 1.73-1.65, 1.56-1.48, 0.94.

EJEMPLO 15.35

(3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO -2- TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-metilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(4-fluoro -2- trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título as a white powder (63.8% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 7.85, 7.48-7.46, 7.41-7.32, 7.02, 4.08-4.05, 3.95-3.88, 3.80-3.68, 3.52-3.45, 3.35, 1.73-1.68, 1.51, 0.94.

EJEMPLO 15.36

25 (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -FLUORO-6-TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-metilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(6-fluoro -2- trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (16.8% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.85, 7.57-7.55, 7.39-7.36, 7.01, 4.04-3.94, 3.86-3.79, 3.49, 3.44-3.36, 1.73-1.68, 1.52, 0.94.

EJEMPLO 15.37

35 (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 ,6-DIFLUOROBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-metilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2,6-difluorofenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (42.2% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.85, 7.44-7.38, 7.03-6.97, 4.0-3.99, 3.86-3.83, 3.52-3.48, 1.73-1.67, 1.51, 0.94.

EJEMPLO 15.38

(2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2,2,3,3- TETRAMETILCICLOPROPANOCARBONIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (35% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 8.01, 7.01, 3.91-3.89, 3.81-3.65, 3.57, 1.21, 1.19, 0.79-0.72, 0.49-0.46, 0.11-0.10. MS (ES+) m/z 400 (M+1).

EJEMPLO 15.39

(2-METILCICLOPROPILMETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-metilciclopropilmetil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (26% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.96, 7.75, 7.65, 7.58, 7.38, 7.01, 4.04-4.10, 3.86-3.93, 3.69-3.83, 3.25-3.42, 1.12, 1.05, 0.71-0.80, 0.64-0.72, 0.39-0.45, 0.25-0.30. MS (ES+) m/z 448 (M+1).

EJEMPLO 15.40

T-BUTIL ÉSTER DE ÁCIDO 4-[6-(3-METILBUTILCARBAMOIL) PIRIDAZIN -3- IL]PIPERAZINA -1- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-metilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con t-butil éster de ácido piperazina -1- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (83% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.86, 6.97, 3.75, 3.56-3.63, 3.49, 1.65-1.76, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 378 (M+1).

EJEMPLO 15.41

(2-CICLOBUTILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (2-ciclobutiletal) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (47% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02, 7.74, 7.73, 7.57, 7.35, 6.98, 4.03, 3.89-3.66, 3.40-3.31, 2.36, 2.09-2.00, 1.92-1.57. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 134.3, 132.4, 129.5, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 125.5, 121.8, 112.6, 46.4, 44.6, 44.5, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6. MS (ES+) m/z 462.3 (M+1).

EJEMPLO 15.42

HEXILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar hexilamida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (35% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02, 7.85, 7.72, 7.56, 7.34, 6.97, 4.00, 3.90-3.64, 3.48-3.28, 1.58, 1.29, 0.85. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.5, 134.3, 132.8, 129.5, 127.6, 127.2, 126.9, 125.4, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 31.5, 29.5, 26.6, 22.6, 14.0. MS (ES+) m/z (%) 464 (M+1).

EJEMPLO 15.43

(3-CICLOBUTILPROPIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-ciclobutilpropil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (28% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.85, 7.73, 7.57, 7.34, 6.99, 4.05, 3.89-3.65, 3.45, 3.33, 2.27, 1.99, 1.76, 1.58-1.39. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.8, 159.9, 145.4, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.7, 112.7, 46.4, 44.6, 44.5, 41.2, 39.4, 35.7, 34.1, 28.3, 27.2, 18.4. MS (ES+) m/z 475.9 (M+1).

EJEMPLO 15.44

HEPTILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar heptilamida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometil-fenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (41% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.85, 7.72, 7.58, 7.34, 6.98, 4.03, 3.94-3.64, 3.47-3.28, 1.58, 1.32-1.25, 0.84. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.5, 134.3, 132.4, 129.5, 126.9, 126.3, 125.4, 121.8, 112.6, 46.4, 44.5, 41.3, 39.4, 31.7, 29.6, 29.0, 26.9, 22.6, 14.1. MS (ES+) m/z 478.2 (M+1).

EJEMPLO 15.45

(4-CICLOPROPILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (4-ciclopropilbutil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico en lugar de (3-ciclobutilpopli)amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico para reaccionar con piperazin -1- il-(2-trifluorometil-fenil) metanona, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (21% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.86, 7.72, 7.58, 7.34, 6.98, 4.05, 3.89-3.62, 3.48-3.31, 1.64-1.41, 1.20, 0.60, 0.39-0.30, -0.04. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.4, 134.3, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.7, 125.4, 121.8, 112.6, 46.4, 44.6, 44.4, 41.2, 39.5, 34.4, 29.4, 27.0, 10.7, 4.4. MS (ES+) m/z 476.1 (M+1).

EJEMPLO 16

SÍNTESIS DE ÁCIDO 4-METIL -2- ({6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBONIL} AMINO)PENTANOICO

Se agrega monohidruro de hidróxido de litio (25 mg, 0.595 mmol) a una solución de metil éster de ácido 4-metil -2- ({6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino) pentanoico (130 mg, 0.256 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1.5 mL), la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, el THF se retira mediante evaporación, el residuo se ajusta con 5% de ácido cítrico a pH de aproximadamente 6, y se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra para proporcionar ácido 4-metil -2- ({6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)pentanoico (94 mg, 74%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17, 8.02, 7.78, 7.66-7.53, 7.38, 6.99, 6.72, 4.88-4.73, 4.25-3.60, 3.44-3.21, 1.79-1.06, 1.33-1.19, 1.03, 0.99.

EJEMPLO 17

SÍNTESIS DE CLORHIDRATO DE (2- CICLOPROPILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-{4-[1-(2-TRIFLUOROMETILFENIL) ETIL]PIPERAZIN -1- IL}-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Se agrega isopropóxido de titanio (0.6 mL, 2.0 mmol) a una solución de 2-(ciclopropiletel) amida de ácido 6-piperazin -1- il-piridazina -3- carboxílico (282 mg, 1.02 mmol) y 2-(trifluorometil) acetofenona (0.23 mL, 1.53 mmol) en THF (3 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega cianoborohidruro de sodio (130 mg, 1.96 mmol), y se continúa la agitación durante otras 13 horas. Se agrega hidróxido de sodio acuoso (2.0 mL, 1.0 M). Después se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (50 mL), y luego se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. La purificación a través de cromatografía flash proporciona (2- ciclopropiletel) amida de ácido 6-{4-[1-(2-trifluorometilfenil) etil]piperazin -1- il}-piridazina -3- carboxílico (126 mg). Este producto se disuelve en CH₂Cl₂ (2 mL) y luego se agrega HCl en éter (7 M, 0.2 mL, 1.4 mmol). Esta mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado blanco se recolecta mediante filtración y se lava con éter y se seca in vacuo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (104 mg, 21% de rendimiento). p.f. 158-163° C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10, 8.81, 8.67, 7.90-7.81, 7.64, 7.40, 4.70-2.85, 1.69, 1.38, 0.72-0.58, 0.40-0.32, 0.023-0.02. MS (ES+) m/z 374.3 (M+1-HCl).

EJEMPLO 18

SÍNTESIS DE (2-OXO -2- FENILETEL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A una solución de (2-hidroxi -2- feniletel) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (0.517 g, 1.03 mmol) en diclorometano (10 mL), se agrega 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3 (1 H)-ona (0.53 g) en una porción bajo agitación en un baño de agua fría. Después se agita en un baño de agua fría durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con éter de dietilo (20 mL). La mezcla se vierte en una solución de tiosulfato de sodio (1.176 g, 7.44 mmol) en bicarbonato de

sodio acuoso saturado (29 mL). La mezcla se extrae con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 15 mL) y agua (2 x 15 mL). Las soluciones acuosas combinadas luego se extraen con acetato de etilo (2 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se filtran, el solvente luego se retira in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna, que es eludida secuencialmente con hexano:acetato de etilo (1:1), hexano:acetato de etilo (1:2) y acetato de etilo puro. El producto se obtiene como un polvo blanco (0.261 g, 51% de rendimiento). p.f. 196-198° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72, 7.97-8.06, 7.74, 7.47-7.66, 7.36, 6.99, 4.96, 4.02-4.11, 3.70-3.92, 3.27-3.42. ¹³C RMN (CDCl₃) δ 193.4, 167.7, 163.4, 160.0, 145.1, 134.6, 134.2, 134.0, 132.4, 129.6, 128.9, 128.0, 127.2, 126.9, 126.8, 112.3, 46.4, 44.7, 44.4, 41.3. MS (ES+) m/z 498 (M+1).

10 EJEMPLO 19

SÍNTESIS DE 1-FENIL-2-((6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZINA-3-CARBONIL)AMINO)ETILO ÉSTER DE ÁCIDO ACÉTICO

A una solución de (2-hidroxi-2-feniletíl) amida de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (50 mg, 0.1 mmol) en cloroformo (2 mL), se agregan anhídrido acético (0.25 mL), trietilamina (0.25 mL) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg). Después se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 mL), se lava con agua (3 x 10 mL) y se secan sobre Na₂SO₄. El producto crudo obtenido después de la eliminación del solvente se purifica mediante cromatografía de columna que es eludida secuencialmente con hexano:acetato de etilo = 1:1 y 1:2 para dar a white powder (49.6 mg, 91.5% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10, 8.04, 7.75, 7.65, 7.57, 7.40-7.28, 7.00, 5.92, 4.07, 3.98, 3.90, 3.82-3.68, 3.36, 2.10. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

EJEMPLO 19.1

1,1-DIMETIL-3-((6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZINA-3-CARBONIL)AMINO)PROPILO ÉSTER DE ÁCIDO ACÉTICO

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 19, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar (3-hidroxi-3-metilbutil) amida de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico en lugar de (2-hidroxi-2-feniletíl) amida de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico para reaccionar con anhídrido acético, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (80% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 8.01, 7.75, 7.65, 7.57, 7.37, 6.99, 4.06, 3.88, 3.81-3.67, 3.58, 3.36, 2.06, 2.01, 1.52. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

30 EJEMPLO 20

SÍNTESIS DE (2-METOXI-3,3-DIMETILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZINA-3-CARBOXÍLICO

A una solución de (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil) amida de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (81.6 mg, 0.17 mmol) en THF (1.0 mL) se agrega hidruro de sodio (5.0 mg, 0.19 mmol), seguido por yoduro de metilo (15 mL, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se retira el solvente. El material pegajoso se diluye con diclorometano (5 mL), se lava con agua (2 x 2 mL), se seca sobre MgSO₄ y se filtra el sólido. Después el solvente se concentra hasta secado, el material crudo se somete a cromatografía de columna que es eludida secuencialmente con acetato de etilo:hexano (1:1) y acetato de etilo para obtener 25.3 mg (30%) del producto como sólido. p.f. 65-68° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.69, 7.62, 7.53, 7.33, 6.98-6.93, 4.18-3.59, 3.48, 3.41, 3.37-3.26, 3.18, 3.03-2.98, 1.76, 0.98, 0.75. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 166.4, 158.9, 149.8, 149.3, 134.3, 132.4, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 127.2, 126.9-126.7, 112.7, 88.1, 61.7, 61.4, 52.7, 52.0, 46.4, 44.7, 44.6, 44.5, 44.4, 41.3, 41.2, 40.5, 35.8, 35.3, 35.0, 26.0, 25.9, 25.7. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

EJEMPLO 21

45 SÍNTESIS DE (2-CICLOPROPILETIL) AMIDA DE 6-[3,5-DIMETIL-4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZINA-3-CARBOXÍLICO ÁCIDO

A una solución de (2-ciclopropiletíl) amida de ácido 6-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridazina-3-carboxílico ácido (0.40 g, 1.33 mmol) en diclorometano (15 mL) se agrega diisopropil etilamina (0.34 g, 0.46 mL, 2.66 mmol) seguido por 2-trifluorometilcloruro de benzoilo (0.31 g, 0.22 mL, 1.46 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agita durante 16 horas y se vierte en agua fría (10 mL). La capa orgánica se extrae con diclorometano (50 mL) y se lava con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL) y se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, el filtrado se concentra in vacuo. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo

(100%) para obtener 0.18 g de sólido incoloro (28% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.91, 7.70, 7.63-7.49, 7.32, 6.99-6.95, 5.00, 4.39-4.22, 3.64, 3.55-3.47, 3.39-3.17, 1.51-1.38, 1.24-1.14, 0.76-0.67, 0.42, 0.05. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 163.0, 160.9, 144.9, 132.3, 131.9, 129.4, 129.3, 127.2, 127.0, 126.8, 111.5, 50.4, 49.1, 48.7, 48.5, 48.2, 45.5, 45.3, 39.6, 34.6, 20.2, 19.5, 8.6, 4.2.

5 EJEMPLO 22

SÍNTESIS DE PENTILAMIDA DE ÁCIDO 6-[2,5-DIMETIL-4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A una mezcla de pentilamida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (304 mg, 1.00 mmol) en 2-propanol (12 mL) se agrega 2,5-dimetilpiperazina (1.37 g, 12.0 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 días. Se agregan otros 0.25 g de 2,5-dimetilpiperazina y 1.0 mL de trietilamina a la mezcla de reacción y se continúa calentando durante otras 24 horas. Después que se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el solvente se retira mediante evaporador rotatorio. A la solución de diclorometano del material crudo (20 mL) se agrega la solución de 2-trifluorometilcloruro de benzoilo (0.63 g, 3.00 mmol) en diclorometano (20 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La capa orgánica se diluye con diclorometano (50 mL) y luego se lava con 10% de HCl, se seca sobre MgSO₄. Después de filtración, el filtrado se concentra in vacuo. El material crudo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo (100%) para proporcionar 300 mg (31% de rendimiento) del producto como un sólido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.43, 7.36-7.24, 5.17-5.04, 4.91-4.79, 4.52, 4.52, 3.68-3.57, 3.54-3.44, 3.39-3.11, 2.93, 2.85-2.71, 1.36-1.31, 1.27-1.15, 1.23-1.05.

20 EJEMPLO 23

SÍNTESIS DE ÁCIDO 2-{4-[6-(2- CICLOPROPILETILCARBAMOIL) PIRIDAZIN -3- IL]PIPERAZINA -1- CARBONIL} BENZOICO

Se agrega monohidrato de hidróxido de litio (0.066 g, 1.57 mmol) a una solución de metil éster de ácido 2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil) piridazin -3- il]piperazina -1- carbonil}benzoico (0.230 g) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (5 mL) se agita a temperatura ambiente durante la noche. El THF se retira in vacuo, el residuo se disuelve en acetato de etilo (100 mL), se neutraliza mediante adición de 5% de solución HCl, se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. El residuo se recristaliza a partir de diclorometano y hexanos para producir 0.107 g del compuesto del título (42% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67, 9.07-7.87, 7.54, 7.41, 7.26-7.24, 6.95, 4.12-3.27, 1.55-1.40, 0.77-0.64, 0.50-0.34, 0.13-0.01; ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 168.2, 163.2, 159.9, 145.0, 137.7, 133.1, 131.2, 129.2, 127.9, 127.2, 126.6, 112.6, 46.2, 44.1, 41.4, 39.7, 34.4, 8.6, 4.2; MS (ES+) m/z 424.2 (M+1).

EJEMPLO 24

SÍNTESIS DE 2,2-(DIMETILCICLOPROPILMETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (1.00 mmol) en diclorometano (20 mL) se agrega diisopropiletilamina (0.8 mL, 4.60 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.203 g, 1.50 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil) -3- etilcarbodiimida (0.384 mg, 2.00 mmol). La mezcla resultante se agita durante 15 min, luego se agrega 2,2-(dimetilciclopropil) metilamina (0.149 mg, 1.5 mmol). Se continúa la agitación durante otras 24 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (100 mL), se lava secuencialmente con agua y solución salina, luego se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo) y la recristalización a partir de acetato de etilo y hexanos proporciona el compuesto del título (0.089 g, 19%). p.f. 132-134° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.02, 1.90-7.80, 7.75, 7.64-7.52, 7.34, 6.98, 4.05-3.33, 1.11, 1.04, 0.89-0.79, 0.50-0.46, 0.16-0.13; ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.7, 159.9, 145.4, 134.2, 132.3, 129.5, 127.2, 126.8, 125.4, 121.8, 112.5, 46.3, 44.6, 44.4, 40.5, 27.1, 23.5, 19.9, 18.7, 15.9; MS (ES+) m/z 462 (M+1).

EJEMPLO 24.1

(2-TIOFEN -2- ILIETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 2-tiofen -2- il-etilamina en lugar de 2,2-(dimetilciclopropil) metilamina para reaccionar con ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina- 3-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (40% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01, 7.73, 7.58, 7.34, 7.12, 6.98, 6.90, 6.84, 4.03, 3.89-3.55, 3.33, 3.12.

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 163.1, 160.0, 145.2, 141.1, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 127.0, 126.9, 125.3, 123.9, 121.8, 112.5, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 40.9, 30.9. MS (ES+) m/z 490.0 (M+1).

EJEMPLO 24.2

5 (6-CLOROPIRIDAZIN- 3-IL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 3-amino-6-cloropiridazina en lugar de 2,2-(dimetilciclopropil) metilamina para reaccionar con ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina- 3-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (8% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.75, 8.62, 8.06, 7.75-7.50, 7.36, 7.03, 4.12-3.76, 3.36. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 162.2, 160.1, 154.0, 152.3, 143.8, 134.1, 132.4, 129.7, 129.6, 127.3, 127.2, 126.94, 126.88, 126.7, 120.7, 112.2, 46.3, 44.6, 44.3, 41.3. MS (ES+) m/z 492.1 (M + 1).

EJEMPLO 25

SÍNTESIS DE (2-CICLOPROPIL -2- OXOETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Ae agrega peryodinano de Dess-Martin (0.55 g, 1.3 mmol) a una solución de (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin- 1-il]piridazina -3- carboxílico (0.50 g, 1.07 mmol), la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluye con acetato de etilo, se lava secuencialmente con 10% de solución de Na₂S₂O₃, NaHCO₃ saturado y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía flash y se recristaliza a partir de acetato de etilo-hexanos para dar el compuesto del título en 87% de rendimiento (0.43 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45-8.41, 8.02, 7.72, 7.63-7.51, 7.34, 7.00, 4.48, 4.47-3.28, 2.00-1.94, 1.18-1.11, 1.10-0.82. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 204.4, 167.6, 163.1, 159.8, 144.9, 134.2, 132.3, 129.5, 129.0, 127.5, 127.2, 126.9, 121.8, 118.1, 112.4, 49.5, 46.3, 44.6, 44.4, 41.2, 18.7, 11.4. MS (ES+) m/z 462.0 (M+1).

EJEMPLO 26

25 SÍNTESIS DE (3-METILBUTIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -SULFAMOILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 A una solución enfriada con hielo de (3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -metanosulfonibenzoil) piperazin -1-il]piridazina -3- carboxílico (0.078 g, 0.17 mmol) en 5 mL de THF se enfria se agrega cloruro de metil magnesio (0.071 mL, 0.212 mmol). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a 0° C, y luego durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría a 0° C de nuevo, luego se agrega tributilborano (0.255 mL, 0.255 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se calienta a reflujo durante 18 h. Después la mezcla se enfría a 0° C, se agregan acetato de sodio, agua y ácido hidroxilamina- o-sulfónico (0.067 g). La mezcla se agita durante 3 h, y luego se diluye con acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio saturado, solución salina, se seca y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash utilizando 20% metanol en acetato de etilo para producir el producto del título (0.033 g, 42% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58, 7.98, 7.81, 7.75-7.68, 7.64-7.58, 7.43, 7.19, 4.03-3.88, 3.78-3.59, 3.21-3.20, 3.152-3.147, 1.65-1.50, 1.46-1.35, 0.85. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 165.5, 161.7, 146.3, 139.1, 137.3, 135.5, 131.3, 130.9, 128.8, 127.9, 114.4, 45.6, 45.2, 44.96, 42.6, 39.5, 38.8, 27.1, 22.9. MS (ES+) m/z 460.1 (M+1).

EJEMPLO 27

40 SÍNTESIS DE 4-CLOROFENIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1-IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO (

45 Se agrega 2 -Cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0.105 g, 0.60 mmol) a una solución fría (0° C) de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (0.190 g, 0.50 mmol) y metilmorfolina (0.07 mL, 0.63 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 15 min, y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agrega 4-Cloroanilina (0.0765 g, 0.60 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 mL), se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. La purificación mediante cromatografía flash y la recristalización a partir de acetato de etilo/hexanos proporciona el compuesto del título en 67% de rendimiento (0.164 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.79, 8.08, 7.82-7.55, 7.36-7.28, 7.02, 4.10-4.00, 3.93-3.68, 3.35. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 160.7, 160.0, 144.8, 136.2, 134.2, 132.4, 129.5, 129.2, 129.1, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 120.7, 112.6, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2. MS (ES+) m/z 490.1 (M+1).

EJEMPLO 27.1

(5-CLOROPIRIDIN- 2-IL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 2-amino-5-cloropiridina en lugar de 4-cloroanilina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (36% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.32, 8.32, 8.27, 8.08, 7.83-7.47, 7.36, 7.02, 4.11-4.03, 3.92-3.71, 3.36. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 161.4, 160.0, 149.4, 146.9, 144.4, 137.8, 134.1, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 114.5, 112.2, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2. MS (ES+) m/z 491.0 (M+1).

EJEMPLO 27.2

10 (2,2-DIFLUORO- 2-PIRIDIN -2- ILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 2,2-difluoro -2-piridin -2- iletilamina en lugar de 4-cloroanilina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (49%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65, 8.27, 8.01, 7.81-7.46, 7.38-7.32, 6.96, 4.43-4.31, 4.12-3.64, 3.32. ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 167.6, 163.3, 159.9, 153.4, 153.1, 149.4, 144.8, 137.2, 134.2, 132.3, 129.5, 127.4, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.3, 125.4, 125.2, 121.95, 121.81, 120.6, 120.5, 118.7, 115.5, 112.4, 46.3, 44.5, 44.4, 43.4, 43.0, 42.6, 41.2; MS (ES+) m/z 521.2 (M+1).

EJEMPLO 27.3

20 (2,2-DIFLUORO- 2-FENILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 2,2-difluoro -2-feniletilamina en lugar de 4-cloroanilina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (53%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17, 8.00, 7.71, 7.64-7.50, 7.41-7.27, 6.97, 4.17-4.01, 3.89-3.66, 3.33. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 163.2, 159.9, 144.6, 134.6, 134.1, 132.3, 130.3, 129.5, 128.5, 127.3, 127.2, 126.8, 125.3, 121.8, 120.3, 117.1, 112.4, 46.3, 45.3, 44.5, 44.3; MS (ES+) m/z 520.2 (M+1).

EJEMPLO 27.4

[2-(3-FLUOROFENIL) - 2-HIDROXIETIL]AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 2-amino -1- (3-fluorofenil) etanol en lugar de 4-cloroanilina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (34%). p.f. 117-119° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25, 8.98, 7.72, 7.64-7.52, 7.35-7.23, 7.14-7.10, 6.97-6.78, 4.93, 4.05-3.31, 3.31. ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 167.6, 164.5, 164.3, 161.3, 159.9, 144.8, 144.6, 144.5, 134.1, 132.3, 130.0, 129.9, 129.5, 127.5, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 121.4, 114.7, 114.4, 113.0, 112.7, 112.4, 73.1, 47.5, 47.0, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2; M S (ES+) m/z 518.3 (M+1).

EJEMPLO 28

SÍNTESIS DE PIRIDIN- 2-ILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 A una solución de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (0.400 g, 1.052 mmol) se agrega DMF (0.03 mL) y cloruro de tionilo (0.5 mL). La mezcla de reacción se somete a reflujo a 70° C durante 17.5 h. La mezcla se evapora y el residuo se seca durante la noche. El residuo seco se disuelve en diclorometano (8 mL) como una solución patrón de cloruro ácido para la siguiente etapa de reacción.

45 A una solución de 2-aminopiridina (0.038 g, 0.395 mmol) y trietilamina (0.1 mL) en diclorometano (2 mL) se agrega la solución patrón de cloruro ácido anterior (0.1315 M, 2 mL, 0.263 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h y luego se diluye con acetato de etilo (100 mL), se lava secuencialmente con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título en 37% de rendimiento (0.044 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.30, 8.35, 8.09, 7.75-6.69, 7.65-7.52, 7.35, 7.09-6.96, 4.10-

4.02, 3.92-3.71, 3.35. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 161.5, 160.1, 151.1, 148.3, 144.8, 138.2, 134.2, 132.4, 129.6, 127.2, 126.9, 126.8, 125.5, 121.8, 119.9, 114.0, 112.2, 46.4, 44.6, 44.3, 41.3. MS (ES+) m/z 457.3 (M+1).

EJEMPLO 28.1

5 PIRIDAZIN -3- ILAMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar piridazin -3- ilamina en lugar de 2-aminopiridina para reaccionar con cloruro de 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carbonilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (17.3% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.81, 9.05, 8.70, 8.13, 7.87-7.57, 7.39, 6.95, 4.16-3.80, 3.40. ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 162.3, 160.1, 148.6, 144.1, 132.4, 129.6, 128.1, 127.2, 126.9, 118.3, 112.1, 43.4, 44.6, 44.3, 41.3. MS (ES+) m/z 458.3 (M+1).

EJEMPLO 28.2

(2-PIRIDIN -2- ILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 2-piridin -2- iletilamina en lugar de 2-aminopiridina para reaccionar con cloruro de 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (30%). p.f. 151-154° C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07, 8.78, 8.43, 7.99-7.61, 7.52, 7.34, 3.79-3.60, 3.35-3.14. MS (ES+) m/z 485.3 (M+1).

EJEMPLO 29

20 SÍNTESIS DE (BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-METIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

25 A. Una solución de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (0.300 g, 0.789 mmol) en diclorometano (12 mL) y THF (6 mL) se enfría a 0° C. Se carga N-Metilmorfolina (0.806 g, 0.789 mmol), seguida por adición en forma de gotas de cloroformiato de isobutilo (0.109 g, 0.789 mmol). Después se agita a 0° C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 1.5 h, la mezcla se evapora. El residuo se disuelve en diclorometano (60 mL) y la solución se enfría por debajo de 0° C. Se agrega agua (5 mL) a la solución en agitación. La mezcla se transfiere en un embudo de separación de 100 mL. Después se separa rápidamente del agua, la capa orgánica se evapora a 10° C. El residuo seco luego se disuelve en diclorometano seco (15 mL) y listo para la siguiente etapa de reacción.

30 B. A la solución anhidra mezclada anterior (0.053 M, 5 mL, 0.263 mmol) se agrega una solución de piperonilamina en diclorometano (0.5 M, 0.52 mL, 0.26 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente en 5 min. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evapora y se seca bajo presión reducida para dar el compuesto del título en 93% de rendimiento (0.136 g).

EJEMPLO 30

35 SÍNTESIS DE (PIRIDIN- 2-IL-METIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

40 Una mezcla de metil éster de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico (0.099 g, 0.25 mmol), piridin -2- il-metilamina (0.7 mL) y cianuro de sodio (0.245 g, 0.5 mmol) se agita a temperatura ambiente durante la noche y se purifica mediante cromatografía de columna para producir el compuesto del título en 48% de rendimiento (0.057 g). p.f. 179-181° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81, 8.59, 8.12, 7.78-7.50, 7.37, 7.21-7.13, 6.93, 4.83, 4.17-3.66, 3.37. ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 167.6, 163.3, 160.0, 156.5, 149.0, 145.3, 137.0, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 122.5, 121.9, 112.3, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3. MS (ES+) m/z 471 (M+1).

EJEMPLO 30.1

45 (2-BENZO[1,3]DIOXOL- 5-IL-ETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30, haciendo variaciones solo cuando se requiera utilizar 2-benzo[1,3]dioxol-5-iletilamina en lugar de piridin -2- ilmetilamina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco (99%). p.f.

162-164° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02, 7.89, 7.72, 7.64-7.51, 7.34, 6.97, 6.72-6.63, 5.89, 4.10-3.63, 3.34-3.31, 2.81. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 163, 159.9, 147.7, 146.1, 145.2, 134.2, 132.4, 132.3, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 121.6, 112.4, 109.0, 108.4, 100.8, 46.3, 44.5, 44.4, 41.2, 40.8, 35.5. MS (ES+) m/z 528.2 (M+1).

5 EJEMPLO 31

SÍNTESIS DE (2- CICLOPROPILETIL) AMIDA DE ÁCIDO 6-[4 -(2 -TRIFLUOROMETILTIOBENZOIL) PIPERAZIN -1- IL]-PIRIDAZINA -3- CARBOXÍLICO

A. Una mezcla de tert-butil éster de ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazina -1- carboxílico (3.58 g, 10.0 mmol) y reactivos de Lawesson (2.12 g, 5.2 mmol) en tolueno se calienta en reflujo durante 4 h, y luego se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash para producir tert-butil éster de ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazina -1- carboxílico (2.87 g, 76%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64, 7.54, 7.42, 7.21, 4.53-4.45, 4.27-4.19, 3.71-3.25, 1.42.

B. Una solución de tert-butil éster de ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazina -1- carboxílico (2.1 g, 5.61 mmol) en diclorometano y ácido trifluoroacético (30 mL, 2:1) se agita a temperatura ambiente durante la noche, los solventes se eliminan mediante evaporación. El residuo se disuelve en acetato de etilo, y se lava con NaHCO₃ saturado acuoso y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar piperazina -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanotona (1.47 g, 5.36 mmol) que se utiliza directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. Una mezcla de piperazina -1- il-(2-trifluorometilfenil) metanotona (1.1 g, 4.0 mmol), (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-cloropiridazina -3- carboxílico (0.98 g, 3.98 mmol), K₂CO₃ (0.83 g, 6.0 mmol) y n-Bu₄NI (0.010 g) en dioxano (10 mL) se calienta en reflujo durante 21 h, y luego se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna y recristalización a partir de acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto del título en 76% de rendimiento (1.42 g). p.f. 117-120° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05-7.93, 7.65, 7.55, 7.44, 7.24, 6.98, 4.61-4.40, 3.98-3.40, 1.51-1.47, 0.73-0.64, 0.44-0.35, 0.07-0.01. ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 197.0, 162.8, 159.6, 145.6, 140.2, 132.4, 128.8, 127.2, 127.0, 126.9, 125.5, 124.8, 124.4, 124.0, 121.8, 112.5, 50.4, 47.6, 44.2, 43.6, 40.0, 39.6, 34.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 464.0 (M+1).

EJEMPLO 32

Se sintetizan los siguientes compuestos mediante procesos sintéticos como se describió anteriormente:

- (2-fenoxietil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- [3-(4-fluorofenil) propil]amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 1-[1-(4-fluorofenil) etil] -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- il}urea;
- 1-[3-(4-fluorofenil) propil] -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- il}urea;
- 3-ciclopentil- n-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- il}propionamida;
- Fenetilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-trifluorometilpiridin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-carbamoilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-carbamoilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- m-tolilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- p-tolilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- o-tolilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-propilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazina -1- il]piridazina -3- carboxílico;

- (4-propilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico
- (4-isopropilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-isopropilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 5 (2-ciano -3- fluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,4-dimetilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,5-dimetilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,6-dimetilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,3-dimetilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 10 (3,5-dimetilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3,4-dimetil-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-etil-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-etil-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-fluoro -2- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 15 (2-fluoro-4-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-fluoro -2- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-fluoro-5-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-fluoro-5-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-fluoro-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 20 (2-fluoro-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-fluoro-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,4-difluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,5-difluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3,4-difluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 25 (2,3-difluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,6-difluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (7H-purin-6-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- pirazin -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- indan -1- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 30 (1H-tetrazol-5-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2H-[1,2,4]triazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

- (3-metil-isoxazol-5-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-metil-isoxazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (1H-pirazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-metil-1h-pirazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 5 pirimidin -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- pirazin -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-metil-pirimidin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 10 (6-oxo-1,6-dihidropirimidin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-oxo-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hex -3- en- 4-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 15 (5-oxo-4,5-dihidro-1 H-pirazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- [1,3,4]tiadiazol -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- tiazol -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- indan-5-ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- piridin -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 20 piridin -3- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- piridin-4-ilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (6-oxo-1,6-dihidro[1,3,5]triazin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-fluoro-piridin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 25 (4-ciano-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-ciano-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-ciano-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-ciano-piridin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4,6-dimetilpirimidin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 30 (2-cloro-piridin-4-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (1H-indol-6-IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (1H-indol-4-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (1H-indazol-5-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

- (1H-indazol-6-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-metil-tiazol -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-metil-tiazol -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 5 (5-tioxo-4,5-dihidro-1 H-[1,2,4]triazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (1H-benzoimidazol -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (6-metilpiridazin -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (6-metoxipiridazin -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-cloro-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 10 (3-cloro -2- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro -3- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,5-diclorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-5-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-6-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 15 (4-cloro -2- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-cloro -3- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-cloro-4-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-4-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-5-fluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 20 (5-cloro -2- fluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,5-difluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,6-diclorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-trifluorometilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-trifluorometilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 25 (3-trifluorometilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- fenilamida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-cloro -2- metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,5-dimetoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-4-metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 30 (4-metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

metil éster de ácido 4-({6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)-benzoico;

ácido 4-({6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)-benzoico;

metil éster de ácido 2-({6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)-benzoico;

5 ácido 2-({6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)-benzoico;

(3,4-diclorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

1-[1-(4-fluorofenil) etil] -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il}urea.

EJEMPLO 33

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

Se logra fácilmente la identificación de los compuestos de la invención como inhibidores SCD utilizando las enzimas SCD y el procedimiento de ensayo microsómico descrito en Brownlie et al, solicitud de patente publicada PCT, WO 01/62954.

Preparación de Microsomos de Hígado de Ratón:

15 Se sacrifican ratones machos ICR, en una dieta con alto contenido de carbohidratos, baja en grasa, bajo anestesia con luz halotano (15% en aceite mineral) mediante desangrado durante períodos de alta actividad de enzima. Se enjuagan inmediatamente los hígados con 0.9% de NaCl frío, se pesan y se parten en trozos con las tijeras. Se realizan todos los procedimientos a 4° C a menos que se especifique lo contrario. Los hígados se homogenizan en una solución (1:3 p/v) que contiene sacarosa 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, EDTA 0.1 mM utilizando 4 golpes de un homogenizador de tejidos Potter-Elvehjem. El homogenizado se centrifuga a 10,400 xg durante 20 min para eliminar los desechos celulares y de las mitocondrias. El sobrenadante se filtra a través de una gasa de 3 capas y se centrifuga a 105.000 g durante 60 min. El sedimento microsómico se resuspende suavemente en la misma solución de homogeneización con un vaso pequeño/ homogenizador de teflón y se almacena a -70 ° C. Se evalúa de forma enzimática la ausencia de contaminación mitocondrial. Se mide la concentración de proteína con albúmina de suero bovino como estándar.

20

25

Incubación de Microsomos de Hígado de Ratón con Compuestos de Prueba:

Las reacciones se inician al agregar 2 mg de proteína microsomal de tubos pre-incubados que contienen 0.20 µCi del ácido graso sustrato (ácido palmítico 1-¹⁴C) a una concentración final de 33,3 µM en 1.5 ml de solución de homogeneización, 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 del compuesto de prueba. Los tubos se centrifugan vigorosamente y después de incubación de 15 minutos en un baño de agua agitado (37 ° C), se detienen las reacciones y se analizan los ácidos grasos.

30

Se analizan los ácidos grasos como sigue: La mezcla de reacción se saponifica con 10% de KOH para obtener los ácidos grasos libres que se metilan adicionalmente utilizando BF₃ en metanol. Se analizan los metil ésteres de ácidos grasos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un cromatógrafo Hewlett Packard 1090, Serie II equipado con un detector de matriz de diodo fijado a 205 nm, un detector de radioisótopos (Modelo 171, Beckman, CA) con un cartucho de centelleo sólido (97% de eficiencia para detección ¹⁴C) y una columna ODS de fase inversa (C-18) Beckman (250 mm x 4,6 mm de i.d. 5µm de tamaño de partícula) unida a una pre-columna con un inserto µBondapak C-18 (Beckman). Los metil ésteres de ácidos grasos se separan de forma isocrática con acetonitrilo/ agua (95:5 v: v) con un índice de flujo de 1 mL/min y se identifican mediante comparación con estándares auténticos. Alternativamente, se pueden analizar los metil ésteres de ácidos mediante cromatografía a gas de columna capilar (GC) y Cromatografía de Capa Fina (TLC).

35

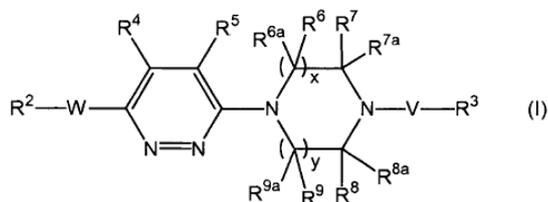
40

Aquellos expertos en la técnica son conscientes que puede ser útil una variedad de modificaciones a este ensayo para medir la inhibición de la desaturasa estearoil-CoA en los microsomos de los compuestos de prueba.

45 Los compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de SCD cuando se probó este ensayo. La actividad se define en términos de % de actividad de enzima SCD que permanece a la concentración deseada del compuesto de prueba.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W es -C(O)N(R¹)-; -C(O)N[C(O)R^{1a}]-, -N(R¹)C(O)N(R¹)- o -N(R¹)C(O)-;

V es -C(O)-, -C(S)-, o -C(R¹⁰)H;

10 cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxilo;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₅;

15 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o

R² es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

20 R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o

R³ es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

25 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R¹²)₂;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o

30 R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁷ y R^{7a} juntos, o R⁸ y R^{8a} juntos, o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, dado que cuando V es -C(O)-, R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o

uno de R⁶, R^{6a}, R⁷, y R^{7a} junto con uno de R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alqueno, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

35 en donde cada uno de alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, y cada parte de alquilo de cada hidroxialquilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂ y

5 heteroarilalquilo C₃-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, -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) (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2), en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y

10 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

15 en donde cada alqueno C₂-C₁₂ y cada parte alqueno de cada hidroxialqueno C₂-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -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) (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y

20 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

25 en donde cada cicloalquilo C₃-C₁₂, cada parte de cicloalquilo de cada cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada arilo C₆-C₁₉ y cada parte de arilo de cada aralquilo C₇-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-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) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno C₁-C₁₂ o alqueno C₂-C₁₂ recta o ramificada; y

35 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

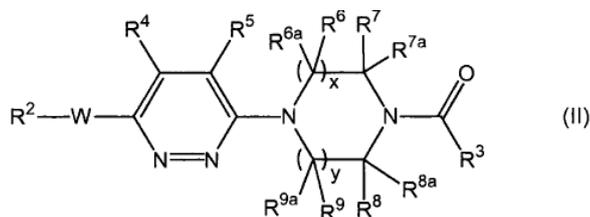
40 en donde cada heterocicilo C₃-C₁₂, cada parte de heterocicilo de cada heterocicilalquilo C₃-C₁₂, cada heteroarilo C₁-C₁₂ y cada parte de heteroarilo de heteroarilalquilo C₃-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-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) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno C₁-C₁₂ o alqueno C₂-C₁₂ recta o ramificada; y

50 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye; y

un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula (II):



en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

5 W se selecciona de $-C(O)N(R^1)-$ y $-N(R^1)C(O)-$;

cada R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxi;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_7-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilalquilo C_3-C_{12} , y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; o

R^2 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{19} y heteroarilo C_1-C_{12} y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

15 R^3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_3-C_{12} , alquenilo C_3-C_{12} , hidroxialquilo C_3-C_{12} , hidroxialquenilo C_3-C_{12} , alcoxi C_3-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; o

20 R^3 es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{19} y heteroarilo C_1-C_{12} y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y

25 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o R^6 y R^{6a} juntos, o R^9 y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o uno de R^6 , R^{6a} , R^7 , y R^{7a} junto con uno de R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alqueno, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

30 en donde cada uno de alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_{12} , y cada parte de alquilo de cada hidroxialquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} se sustituyen o no se sustituyen por uno de los siguientes grupos: alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , halo, haloalquenilo C_2-C_{12} , ciano, nitro, arilo C_6-C_{19} , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (en donde t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t es 1 a 2), en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; y

35 cada R^{16} es alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} , y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

40 en donde cada alquenilo C_2-C_{12} y cada parte alquenilo de cada hidroxialquenilo C_2-C_{12} se sustituyen o no se sustituyen por uno de los siguientes grupos: alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , halo, haloalquilo C_1-C_{12} , haloalquenilo C_2-C_{12} , ciano, nitro, arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , heteroarilalquilo C_3-C_{12} , $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C$

(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y

- 5 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

10 en donde cada cicloalquilo C₃-C₁₂, cada parte de cicloalquilo de cada cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada arilo C₆-C₁₉ y cada parte de arilo de cada aralquilo C₇-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-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) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

15 cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alquenileno C₂-C₁₂ recta o ramificada; y

- 20 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye;

25 en donde cada heterociclilo C₃-C₁₂, cada parte de heterociclilo de cada heterocicilalquilo C₃-C₁₂, cada heteroarilo C₁-C₁₂ y cada parte de heteroarilo de heteroarilalquilo C₃-C₁₂ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-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) (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t es 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

30 cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alquenileno C₂-C₁₂ recta o ramificada; y

- 35 cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores no se sustituye; y

un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

- 40 3. El compuesto de la Reivindicación 2 en donde:

x e y son cada uno 1;

W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-;

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

45 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₇-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₇-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₁₃-C₁₉, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

cada R² se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₃-C₁₂, alquenilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialquenilo C₃-C₁₂, alcoxi C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclialquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

5 cada R³ se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, halo, ciano, nitro, hidroxilo, -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

10 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₂; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

4. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

W es -N(R¹)C(O)-;

R¹ es hidrógeno;

15 R² es cicloalquilalquilo C₄-C₁₂;

R³ es alquilo C₃-C₁₂ o alquenilo C₃-C₁₂, cada uno sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo;

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

5. El compuesto de la Reivindicación 4 seleccionado del grupo seleccionado de los siguientes:

20 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Etilbutiril) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(3,3,3-Trifluoro -2- metil -2- trifluorometilpropionil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,2-Dimetilpropionil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,2-Dimetilbutiril) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

25 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,2-Dimetilpentanoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(4,4,4-Trifluorobut -2- enoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(4,4,4-Trifluoro -3- trifluorometilbut -2- enoil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

6. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

30 W es -N(R¹)C(O)-;

R¹ es hidrógeno;

R² es cicloalquilalquilo C₄-C₁₂;

R³ es cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, trihaloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;

35 R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

7. El compuesto de la Reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(1-Hidroxiciclopropanocarbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-(4-Ciclobutanocarbonil)piperazin -1- IL) piridazina -3- carboxílico;

5 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilciclopropanocarbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-(4-Ciclohexanocarbonil)piperazin -1- IL) piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Metilciclohexanocarbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(3-Metilciclohexanocarbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(4-Metilciclohexanocarbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

10 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Metilciclopropanocarbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2,2,3,3- Tetrametilciclopropanocarbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

8. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

W es $-N(R^1)C(O)-$;

15 R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;

R^3 es hidroxialquilo C_3-C_{12} sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

9. El compuesto de la Reivindicación 8 seleccionado de los siguientes:

20 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(4,4,4-Trifluoro -3- hidroxi -3- trifluorometilbutiril) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(4,4,4-Trifluoro -3- hidroxi -3- metilbutiril) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

25 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(3,3,3-Trifluoro -2- hidroxi -2- metilpropionil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

10. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

W es $-N(R^1)C(O)-$;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;

30 R^3 es alcoxi C_3-C_{12} ;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

11. El compuesto de la Reivindicación 10 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

t-butil éster de ácido 4-[6-(3-Metilbutilcarbamoil) piridazin -3- il]piperazina -1- carboxílico; y

t-butil éster de ácido 4-[6-(2- ciclopropiletilcarbamoil) piridazin -3- il]piperazina -1- carboxílico.

12. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

W es -N(R¹)C(O)-;

5 R¹ es hidrógeno;

R² es cicloalquilalquilo C₄-C₁₂;

R³ es aralquilo C₇-C₁₂ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo o trihaloalquilo C₁-C₆;

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y

10 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

13. El compuesto de la Reivindicación 12, a saber, (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-{4-[2-(2-Trifluorometilfenil) acetil]piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

14. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

W es -N(R¹)C(O)-;

15 R¹ es hidrógeno;

R² es cicloalquilalquilo C₄-C₁₂;

R³ es heterocicilo C₃-C₁₂ o heteroarilo C₅-C₁₂, cada uno sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, o aralquilo C₇-C₁₂;

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y

20 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

15. El compuesto de la Reivindicación 14 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(Piridina -2- carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Ttrifluorometilfuran -3- carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

25 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Cloro-4-trifluorometilpirimidina-5-carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(5-Metil -2- trifluorometilfuran -3- carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Cloropiridina -3- carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

30 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Metil-5-trifluorometiloxazole-4-carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,6-Dicloropiridina -3- carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(Pirrolidina -1- carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(1-Metil-1 H-pirrol -2- carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(Tetrahidrofuran -2- carbonil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

16. El compuesto de la Reivindicación 1:

en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-;

5 V es -C(O)- o -C(S)-;

cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxi;

10 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o R² es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

15 R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹¹)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, dado que R³ no es fenilo sustituido con tienilo sustituido o no sustituido;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

20 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁷ y R^{7a} juntos, o R⁸ y R^{8a} juntos, o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, dado que cuando V es -C(O)-, R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o uno de R⁶, R^{6a}, R⁷, y R^{7a} junto con uno de R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se
25 seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

30 17. El compuesto de la Reivindicación 16 en donde:

x e y son cada uno 1;

V es -C(O)- o -C(S)-;

W se selecciona de -C(O)N(R¹)- y -N(R¹)C(O)-;

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

35 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

40 cada R² se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

5 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

18. El compuesto de la Reivindicación 17 en donde:

x e y son cada uno 1;

10 V es -C(O)- o -C(S)-;

W es -N(R¹)C(O)-;

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

15 19. El compuesto de la Reivindicación 18 en donde:

R² es cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OR¹¹, alquilo C₁-C₃, o arilo C₆-C₁₉;

20 R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, C₁C₆trihaloalquilo, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, y cicloalquilo C₃-C₁₂;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

20. El compuesto de la Reivindicación 19 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

25 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-(4-Benzoilpiperazin -1- IL) piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Cloro-5-fluorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(5-Cloro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,6-Difluorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2,5- Bis-trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

30 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,4-Bis-trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2,5- Difluorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-ciclopropilpropil) amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Fluorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(3-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

- (3-ciclopropilpropil) amida de ácido 6-[4-(4-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-metilciclopropilmetil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- metoxibenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Dimetilaminobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 5 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Cloro-5-dimetilaminobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2,5- Dimetilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2,5- Diclorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- ciclobutilmetilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 2-{4-[6-(2- ciclopropiletilcarbamoil) -piridazin -3- il]piperazina -1- carbonil}fenil éster de ácido acético;
- 10 (2-ciclopropil -2- hidroxietil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-fenilciclopropilmetil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-ciclopropilpropil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Cianobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-{4-[2-(2-Trifluorometilfenil) acetil]piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 15 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(4-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-ciclopropilpropil) amida de ácido 6-[4-(5-Cloro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[3,5-Dimetil-4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- metil éster de ácido 2-{4-[6-(2- ciclopropiletilcarbamoil) piridazin -3- il]piperazina -1- carbonil}benzoico;
- (2-ciclobutil-etil) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- 20 Ácido 2-{4-[6-(2-Ciclopropil-etilcarbamoil) -piridazin -3- il]-piperazina -1- carbonil}-benzoico;
- (2-ciclobutiletal) - amida de ácido 6-[4-(5-Cloro -2- trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (2-ciclobutiletal) - amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (3-ciclobutil-propil) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (2-ciclopropil-etil) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-tiobenzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- 25 (4-ciclopropil-butil) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico; y
- (2,2-dimetil-ciclopropilmetil) - amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico.
21. El compuesto de la Reivindicación 18 en donde:
- V es -C(O)-;
- 30 R² es alquilo C₁-C₁₂ o alquenilo C₂-C₁₂, cada uno sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ariloxi, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹ o -C(O)OR¹¹;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, y cicloalquilo C₃-C₁₂;

5 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo C₇-C₁₂, o arilo C₆-C₁₉ (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

22. El compuesto de la Reivindicación 21 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

(3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Nitrobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Clorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

10 (3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,4-Diclorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Aminobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

[2-(4-clorofenoxi)etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

[2-(4-fluorofenoxi)etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3,3-dimetilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

15 pentilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

etil éster de ácido 4-({6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil} amino)butírico;

pentilamida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(4-metilpentil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Fluoro-6-trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

20 (3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,6-Difluorobenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2-oxo -2- feniletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

1,1-dimetil -3- ({6-[4 -(2 -trifluorometil-benzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)propil éster de ácido acético;

(2-fenoxietil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

25 hexilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(4-metilpentil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(4-metilpentil) amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

pentilamida de ácido 6-[2,5-Dimetil-4-(2-trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

heptilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

30 (3-metilbutil) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Sulfamoil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

hexilamida de ácido 6-[4-(5-Cloro -2- trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

(2-ciclopropil -2- oxoetil) - amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

(3-metilbutil) - amida de ácido 4-Trifluorometil-6-[4 -(2 -trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico; y

pentil-4-enilamida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

23. El compuesto de la Reivindicación 18 en donde:

5 V es -C(O)-;

R² es hidroxialquilo C₂-C₁₂ o hidroxialquenilo C₂-C₁₂, cada uno sustituido o no sustituido por uno o más grupos halo;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, y cicloalquilo C₃-C₁₂;

10 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo C₇-C₁₂, o arilo C₆-C₁₉ (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

24. El compuesto de la Reivindicación 23 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

(4-hidroxibutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

15 (3-hidroxi-4,4-dimetilpentil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-hidroxi -3- metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil) amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin- 1 -il]piridazina -3- carboxílico.

20 25. El compuesto de la Reivindicación 18 en donde:

V es -C(O)-;

25 R² es aralquilo C₇-C₁₂, en donde la parte arilo del grupo aralquilo C₇-C₁₂ se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂ y arilo C₆-C₁₉, y la parte alquilo del grupo aralquilo C₇-C₁₂ se sustituye o no se sustituye por o uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OR¹¹ y -OC(O)R¹¹;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, y cicloalquilo C₃-C₁₂;

30 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo C₇-C₁₂, o arilo C₆-C₁₉ (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

26. El compuesto de la Reivindicación 25 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

[2-(2,4-fluorofenil) etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

[2-(2-fluorofenil) etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

35 [2-(4-clorofenil) etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

[2-(3-clorofenil) etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2-fenilpropil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2-bifenil-4-iletíl) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2-hidroxi -2- feniletíl) - amida de ácido (R)-6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2-hidroxi -2- feniletíl) - amida de ácido (S)-6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

1-fenil -2- ((6-[4 -(2 -trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil) amino)etil éster de ácido acético;

5 [3-(4-fluorofenil) propil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2,2-difluoro -2- feniletíl) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

[2-(3-fluorofenil) -2- hidroxietíl] amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

27. El compuesto de la Reivindicación 18 en donde:

V es -C(O)-;

10 R^2 es alcoxi C_1-C_6 o alcoxilquilo C_3-C_{12} , cada uno sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo o cicloalquilo C_3-C_{12} ;

R^3 es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, y cicloalquilo C_3-C_{12} ;

15 cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo C_7-C_{12} , o arilo C_6-C_{19} (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

28. El compuesto de la Reivindicación 27 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

(2-etoxietíl) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

20 (2-metoxi-3,3-dimetilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

2-(2-Ciclopropil-etoxi)-N-{6-[4 -(2 -trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazin -3- il} -acetamida.

29. El compuesto de la Reivindicación 18 en donde:

V es -C(O)-;

25 R^2 es arilo C_6-C_{19} sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , heteroarilo C_1-C_{12} , y heteroarilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} ;

R^3 es fenilo sustituido o no sustituido por trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo C_7-C_{12} , o arilo C_6-C_{19} (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

30 cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

30. El compuesto de la Reivindicación 29 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

(4-clorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(4-carbamoil-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-carbamoil-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

- (2-cianofenil) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-cianofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-clorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-cloro -2- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 5 (2-cloro -3- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,5-diclorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-5-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-6-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-cloro -2- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 10 (4-cloro -3- metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-cloro-4-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-4-metilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-5-fluorofenil) amida de 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-cloro -2- fluorofenil) amida de 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 15 (2,5-difluorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,6-diclorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-trifluorometilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-trifluorometilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-trifluorometilfenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 20 fenilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-cloro -2- metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2,5-dimetoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-4-metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (4-metoxi-fenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 25 (2-metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (3-metoxifenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- metil éster de ácido 4-({6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)-benzoico;
- ácido 4-({6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)-benzoico;
- metil éster de ácido 2-({6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)-benzoico;
- 30 ácido 2-({6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)-benzoico;
- (3,4-diclorofenil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

indan -1- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico; y

indan-5-ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

31. El compuesto de la Reivindicación 18 en donde:

V es -C(O)-;

5 R² es heteroarilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂ y trihaloalquilo C₁-C₆;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo C₇-C₁₂, o arilo C₆-C₁₉ (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

10 cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

32. El compuesto de la Reivindicación 31 en donde heteroarilo C₁-C₁₂ se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, purinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo y piridazinilo.

33. El compuesto de la Reivindicación 32 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

15 (5-cloropiridin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(5-trifluorometilpiridin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(7 H-purin-6-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

pirazin -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(1 H-tetrazol-5-IL) amida de ácido 6- [4-(2-Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

20 (2 H-[1,2,4]triazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-metil-isoxazol-5-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(5-metil-isoxazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

(1 H-pirazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

(5-metil-1 H-pirazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

25 pirimidin -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

pirazin -2- ilamida de de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

(4-metil-pirimidin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

(2-oxo-2,3-dihidro-pirimidin-4-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

30 (6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

[1,3,4]tiadiazol -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

tiazol -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

piridin -2- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

- piridazin -3- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- piridin -3- ilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- piridin-4-ilamida 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico de ácido;
- 5 (6-oxo-1,6-dihidro-[1,3,5]triazin -2- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-fluoro-piridin -2- IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- (5-ciano-piridin -2- IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (4,6-dimetil-pirimidin -2- IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (2-cloro-piridin-4-IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- 10 (1 H-indol-6-IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (1 H-indol-4-IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (1 H-indazol-5-IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (1 H-indazol-6-IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (4-metil-tiazol -2- IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- 15 (5-metil-tiazol -2- IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (5-tioxo-4,5-dihidro-1 H-[1,2,4] triazol -3- IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (1 H-benzoimidazol -2- IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (6-metilpiridazin -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;
- 20 (6-metoxipiridazin -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y
- (6-cloro-piridazin -3- IL) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico.

34. El compuesto de la Reivindicación 18 en donde:

V es -C(O)-;

- 25 R^2 es heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} , cada uno sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3 , $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6 ;

R^3 es fenilo sustituido o no sustituido por halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , Cicloalquilo C_3-C_6 , aralquilo C_7-C_{12} , o arilo C_6-C_{19} (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

- 30 cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

35. El compuesto de la Reivindicación 34 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

(2-oxo-1,3-diaza-biciclo[3.1.0]hex- 3-en-4-IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;

- (5-oxo-4,5-dihidro-1 H-pirazol -3- IL) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- {6-[4 -(2 -trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazin -3- il}-amida de ácido 5-[1,2]Ditiolan -3- il-pentanoico;
- (2-tiofen -2- il-etil) -amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometil-benzoil) -piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- 5 (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (2,2-difluoro -2- piridin -2- iletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico;
- (2-piridin -2- iletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico; y
- (piridin -2- il-metil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carboxílico.
- 10 36. El compuesto de la Reivindicación 17 en donde:
- x e y son cada uno 1;
- V es -C(O)-;
- W es -C(O)N(R¹)-;
- R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;
- 15 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y
- R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃.
37. El compuesto de la Reivindicación 36 en donde:
- R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada uno sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OR¹¹, alquilo C₁-C₃, trihaloalquilo C₁-C₆, o arilo C₆-C₁₉;
- 20 R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y
- cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂.
38. El compuesto de la Reivindicación 37 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:
- 25 4-Ciclohexil- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il}butiramida;
- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il} amida de ácido 2,2,3,3-Tetrametilciclopropanocarboxílico;
- {6-[4 -(2 -trifluorometil-benzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il}amida de ácido Ciclopropanocarboxílico;
- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il} amida de ácido 1-Trifluorometilciclopropanocarboxílico;
- 30 (2-fenilciclopropanocarbonil) {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin- 1-il]-piridazin -3- il}amida de ácido 2-Fenilciclopropanocarboxílico; y
- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il} amida de ácido 2-Fenilciclopropanocarboxílico.
39. El compuesto de la Reivindicación 36 en donde:
- 35 R² es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ o alcoxialquilo C₃-C₁₂, cada uno de los cuales se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-

C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, y arilo C₆-C₁₉;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por halo, trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆;

5 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo C₇-C₁₂, o arilo C₆-C₁₉ (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

40. El compuesto de la Reivindicación 39 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

2-Benciloxi- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}acetamida;

2-Etoxi- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il} acetamida;

10 2-Ciclopropilmetoxi- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazin -3- il}acetamida;

2-(2-Metoxietoxi)- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazin -3- il}acetamida;

N-{6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il} -2- (3,3,3-trifluoropropoxi)acetamida;

3-Metoxi- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}propionamida;

3-Fenoxi- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}propionamida;

15 2-Butoxi- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}acetamida;

2-Metil -1- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- ilcarbamoil}propilamina;

2-Fenoxi- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}acetamida;

butil éster de ácido {6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}carbámico;

propil éster de ácido {6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}carbámico;

20 isobutil éster de ácido {6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}carbámico;

etil éster de ácido {6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}carbámico;

{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il} amida de ácido hexanoico;

4-Fluoro- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il}benzamida;

3,3-dimetilbutil de éster de ácido {6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}carbámico; y

25 2- ciclopropiletil éster de ácido {6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}carbámico.

41. El compuesto de la Reivindicación 36 en donde:

R² es aralquilo C₇-C₁₂ sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, y arilo C₆-C₁₉;

30 R³ es fenilo sustituido o no sustituido por halo, trihaloalquilo C₁-C₆ o trihaloalcoxi C₁-C₆;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, aralquilo C₇-C₁₂, o arilo C₆-C₁₉ (sustituido o no sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

42. El compuesto de la Reivindicación 41 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

4-(4-Metoxifenil) - N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazin -3- il}butiramida; y 3-(4-Fluorofenil) - N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]-piridazin -3- il}propionamida.

43. El compuesto de la Reivindicación 19 en donde:

5 x e y son cada uno 1;

V es -C(O)-;

W es -N(R¹)C(O)-;

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

R² es ciclopropiletilo o ciclopropilmetilo;

10 R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

44. El compuesto de la Reivindicación 43 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

15 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y ciclopropilmetilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

45. El compuesto de la Reivindicación 21 en donde:

x e y son cada uno 1;

V es -C(O)-;

20 W es -N(R¹)C(O)-;

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

R² es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido por -C(O)OR¹¹;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo;

25 R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y

R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

46. El compuesto de la Reivindicación 45 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

30 metil éster de ácido 4-Metil -2- ({6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazina -3- carbonil}amino)pentanoico;

(3-metilbutil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-metilbutil) amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-metilbutil) amida de ácido 6-[4-(4-Fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

Ácido 4-Metil -2- ({6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carbonil}amino)pentanoico.

47. El compuesto de la Reivindicación 25 en donde:

x e y son cada uno 1;

V es -C(O)-;

5 W es -N(R¹)C(O)-;

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

R² es 2-feniletilo o 3-fenilpropilo en donde el grupo fenilo se sustituye o no se sustituye por o uno más sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro o -OR¹¹;

10 R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y

R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

48. El compuesto de la Reivindicación 47 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

15 fenetilamida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

[2-(4-metoxifenil) etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

[2-(3-fluorofenil) etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-fenilpropil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

[2-(4-fluorofenil) etil]amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico.

20 49. El compuesto de la Reivindicación 37 en donde:

x e y son cada uno 1;

V es -C(O)-;

W es -C(O)N(R¹)-;

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

25 R² es ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo o ciclopentiletilo;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

30 50. El compuesto de la Reivindicación 49, a saber, 3-Ciclopentil- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazina -3- il} propionamida.

51. El compuesto de la Reivindicación 39 en donde:

x e y son cada uno 1;

V es -C(O)-;

W es -C(O)N(R¹)-;

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

R² es alquilo C₁-C₆;

5 R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

10 52. El compuesto de la Reivindicación 51, a saber {6-[4-(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazin- 3-il}amida de ácido 4-Metilpentanoico.

53. El compuesto de la Reivindicación 41 en donde:

x e y son cada uno 1;

V es -C(O)-;

W es -C(O)N(R¹)-;

15 R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

R² es 3-fenilpropilo;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y

20 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

54. El compuesto de la Reivindicación 53, a saber 4-Fenil- N-{6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin - 3- il}butiramida.

55. El compuesto de la Reivindicación 1: en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

25 W es -N(R¹)C(O)N(R¹)-;

V es -C(O)-;

cada R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxil;

30 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialqueno C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o R² es una estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

35 R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, C₂-C₁₂ hidroxialkenil, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; o R³ es una

estructura multianillo que tiene 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂ y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar entre sí;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

5 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o R⁶ y R^{6a} juntos, o R⁹ y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o uno de R⁶, R^{6a}, R⁷, y R^{7a} junto con uno de R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

10 un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

56. El compuesto de la Reivindicación 55 en donde:

x e y son cada uno 1;

cada R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

15 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₃-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, hidroxialqueno C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

20 cada R² se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)OR¹¹, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₃-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂, C₃-C₁₂ hidroxialkenil, alcoxi C₃-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

25 en donde cada uno de los grupos anterior R³ se sustituyen o no se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, halo, ciano, nitro, hidroxilo, -N(R¹²)₂, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₁-C₁₂;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o

30 R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o

uno de R⁶, R^{6a}, R⁷, y R^{7a} junto con uno de R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y

R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

35 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

57. El compuesto de la Reivindicación 56 en donde:

40 R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada uno sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OR¹¹, alquilo C₁-C₃, o arilo C₆-C₁₉;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂.

58. El compuesto de la Reivindicación 57 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

- 1-(2-Fenilciclopropil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;
- 5 1-Ciclopentil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il}urea;
- 1-(3-Ciclopropilpropil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;
- 1-Ciclopropilmetil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;
- 1-(2- ciclopropiletil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin-1-il]piridazin -3- il}urea;
- 1-(2- ciclopropiletil) -3- {6-[4 -(2 -fluoro-6-trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;
- 10 1-(2- ciclopropiletil) -3- {6-[4-(5-fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;
- 1-Ciclohexil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea
- 1-(2- ciclopropiletil) -3- {6-[4 -(2 ,6-difluorobenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea; y
- 1-(3-Ciclopropilpropil) -3- {6-[4-(5-fluoro -2- trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea.

59. El compuesto de la Reivindicación 56 en donde:

- 15 R² es aralquilo C₇-C₁₂ sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, -OR¹¹ o alquilo C₁-C₃;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y

- 20 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂.

60. El compuesto de la Reivindicación 59 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

- 1-[1-(4-Fluorofenil) etil] -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- IL} urea;
- 1-[1-(4-Fluorofenil) etil] -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;
- 1-[3-(4-Fluorofenil) propil] -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;
- 25 1-Phenetil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il}urea;
- 1-(4-FluorobencL) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea; y
- 1-(3,4-DiclorobencL) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea.

61. El compuesto de la Reivindicación 56 en donde:

- 30 R² es arilo C₆-C₁₉ sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, -OR¹¹ o alquilo C₁-C₃;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂.

62. El compuesto de la Reivindicación 61 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

1-(4-Fluorofenil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il}urea; y

1-(2-Fluorofenil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea.

63. El compuesto de la Reivindicación 56 en donde:

- 5 R² es alquilo C₃-C₁₂, hidroxialquilo C₃-C₁₂ o alcoxialquilo C₃-C₁₂, cada uno sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, -OR¹¹ o -C(O)OR¹¹;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y

- 10 cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂.

64. El compuesto de la Reivindicación 63 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

etil éster de ácido 3-(3-{6-[4 -(2 -Trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]-piridazin -3- il}ureido)propiónico;

1-Butil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;

1-(2-cloroetil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;

- 15 1-{6-[4 -(2 ,6-Difluorobenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il} -3- (3-metilbutil) urea;

1-(3,3-Dimetilbutil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;

1-(2-Isopropoxietil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) -piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;

1-(3-Hidroxi-4,4-dimetilpentil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;

1-Hexil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea;

- 20 1-Heptil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea; y

1-(4-Metilpentil) -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea.

65. El compuesto de la Reivindicación 59 en donde:

x e y son cada uno 1;

cada R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

- 25 R² es bencilo;

R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

- 30 66. El compuesto de la Reivindicación 65, a saber 1-Bencil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoil) piperazin -1- il]piridazin -3- il} urea.

67. El compuesto de la Reivindicación 63 en donde:

x e y son cada uno 1;

cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es pentilo;

R^3 es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro y trifluorometilo;

5 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

68. El compuesto de la Reivindicación 67, a saber 1-Pentil -3- {6-[4 -(2 -trifluorometilbenzoi) piperazin -1- il]piridazin -3- il}urea.

69. El compuesto de la Reivindicación 1:

10 en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W es $-C(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

V es $-C(R^{10})H$;

15 cada R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxi;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_7-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_7-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo $C_{13}-C_{19}$, heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

25 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o R^6 y R^{6a} juntos, o R^7 y R^{7a} juntos, o R^8 y R^{8a} juntos, o R^9 y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o uno de R^6 , R^{6a} , R^7 , y R^{7a} junto con uno de R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

30 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; dado que, sin embargo,

R^2 no puede ser pirazinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo o imidazolilo;

un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

35 70. El compuesto de la Reivindicación 69 en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W es $-N(R^1)C(O)-$;

cada R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₇-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₇-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₁₃-C₁₉, heterociclilo C₁-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilaquilo C₃-C₁₂;

5 cada R² se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁-C₃, -OR¹¹, -C(O)R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, trihaloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

10 cada R³ se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxí, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, y heteroarilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R¹²)₂;

15 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹, y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

20 71. El compuesto de la Reivindicación 70 en donde:

R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada uno sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, trihaloalquilo C₁-C₆, -OR¹¹, alquilo C₁-C₃, o arilo C₆-C₁₉;

25 R³ es fenilo sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxí, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)₂N(R¹²)₂, y cicloalquilo C₃-C₁₂;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, Cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉, o aralquilo C₇-C₁₂; y

cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

72. El compuesto de la Reivindicación 71 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

30 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Trifluorometilbencil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbencil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(4-Fluoro -2- trifluorometilbencil) -piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4-(5-Cloro -2- trifluorometilbencil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 -Cloro-4-fluorobencil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

35 (2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2,5- Diclorobencil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6-[4 -(2 ,4-Diclorobencil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico;

(3-ciclopropilpropil) amida de ácido 6-[4-(5-Fluoro -2- trifluorometilbencil) piperazin -1- il]piridazina -3- carboxílico; y

(2- ciclopropiletil) amida de ácido 6- {4-[1-(2-Trifluorometilfenil) etil]piperazin -1- il}-piridazina -3- carboxílico.

73. El compuesto de la Reivindicación 1: en donde:

x e y son cada uno independientemente 1;

W es $-C(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

V es $-C(R^{10})H$;

5 cada R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metoxi y hidroxi;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxilalquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} o alcoxilalquilo C_2-C_{12}

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

15 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o R^6 y R^{6a} juntos, o R^7 y R^{7a} juntos, o R^8 y R^{8a} juntos, o R^9 y R^{9a} juntos son un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o uno de R^6 , R^{6a} , R^7 , y R^{7a} junto con uno de R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 , y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

20 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos.

25 74. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-73.

75. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-73 para tratar una enfermedad o afección mediada por desaturasa estearoil-CoA (SCD) en un mamífero.

76. El compuesto de la Reivindicación 75 en donde el mamífero es un humano.

30 77. El compuesto de la Reivindicación 76 en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste de diabetes Tipo II, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, obesidad, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, dislipidemia, acné, y síndrome metabólico y cualquier combinación de estos.

78. El compuesto de la Reivindicación 77 en donde la enfermedad o afección es diabetes Tipo II.

79. El compuesto de la Reivindicación 77 en donde la enfermedad o afección es obesidad.

80. El compuesto de la Reivindicación 77 en donde la enfermedad o afección es síndrome metabólico.

35 81. El compuesto de la Reivindicación 77 en donde la enfermedad o afección es hígado graso.

82. El compuesto de la Reivindicación 77 en donde la enfermedad o afección es esteatohepatitis no alcohólica.

83. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-73 para la fabricación de un medicamento para tratar a enfermedad o afección mediada por desaturasa estearoil-CoA (SCD) en un mamífero.

84. El uso de la Reivindicación 83 en donde el mamífero es un humano.

85. El uso de la Reivindicación 84 en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste de diabetes Tipo II, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, obesidad, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, dislipidemia, acné, y síndrome metabólico y cualquier combinación de estos.

86. El uso de la Reivindicación 85 en donde la enfermedad o afección es diabetes Tipo II.

5 87. El uso de la Reivindicación 85 en donde la enfermedad o afección es obesidad.

88. El uso de la Reivindicación 85 en donde la enfermedad o afección es síndrome metabólico.

89. El uso de la Reivindicación 85 en donde la enfermedad o afección es hígado graso.

90. El uso de la Reivindicación 85 en donde la enfermedad o afección es esteatohepatitis no alcohólica.