

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 406**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04779656 .0**
- 96 Fecha de presentación: **29.07.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1651620**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

54 Título: **Derivados de la piperazina y su uso como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:  
**30.07.2003 US 491095 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.03.2012**

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

72 Inventor/es:  
**SVIRIDOV, Serguei;  
KODUMURU, Vishnumurthy;  
LIU, Shifeng;  
ABREO, Melwyn;  
WINTHER, Michael, D.;  
GSCHWEND, Heinz, W.;  
KAMBOJ, Rajender;  
SUN, Shaoyi;  
HOLLADAY, Mark, W.;  
LI, Wenbao y  
TU, Chi**

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

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

ES 2 377 406 T3

## DESCRIPCIÓN

El archivo contiene la información técnica propuesta después de la presentación de la solicitud y no se incluye en esta especificación

Derivados de la piperazina y su uso como agentes terapéuticos

## 5 Campo de la invención

La presente invención en general, se relaciona con el campo de los inhibidores de la esteroil-CoA desaturasa, tales como los derivados de la piperazina, y con los usos de tales compuestos en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades humanas, incluyendo aquellas mediadas por las enzimas esteroil-CoA desaturadas (SCD), preferiblemente SCD1, especialmente las enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

Antecedentes de la invención

Las enzimas acil desaturadas, catalizan la formación de enlaces dobles en ácidos grasos, derivados de cualquiera de las fuentes alimenticias o de la síntesis de novo en el hígado. Los mamíferos sintetizan al menos tres desaturadas de ácidos grasos de diferente especificidad de longitud de cadena, que catalizan la adición de enlaces dobles en las posiciones delta-9, delta-6, y delta-5. Las esteroil-CoA desaturadas (SCDs) introducen un enlace doble en la posición C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> de los ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y esteroil-CoA (18:0), que se convierten a palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos grasos mono-insaturados resultantes son sustratos para la incorporación en fosfolípidos, triglicéridos, y ésteres del colesterol.

Un número de genes de SCD de mamífero ha sido clonado. Por ejemplo, dos genes han sido clonados a partir de genes de rata (SCD1, SCD2) y cuatro genes de SCD han sido aislados de ratón (SCD1, 2, 3, y 4). Mientras que se conoce el papel bioquímico básico de SCD en ratas y ratones desde los años 70 (Jeffcoat, R. et al., Elsevier Science (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, RJ, Lipids (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), este solo recientemente ha sido implicado directamente en procesos de enfermedades humanas.

Un único gen de SCD, SCD1, se ha caracterizado en seres humanos. SCD1 se describe en Brownlie et al, PCT published patent application, WO 01/62954, la divulgación que se incorpora en este documento en su totalidad por referencia. Una segunda isoforma de SCD humana se ha identificado recientemente, y debido a que tiene poca homología de secuencia para alternar las isoformas de ratón o rata se ha denominado hSCD5 o SCD5 humana (PCT published patent application, WO 02/26944, incorporada en este documento por referencia en su totalidad).

Hasta la fecha, se conoce que los compuestos similares a fármacos, moléculas no-pequeñas, modulan o inhiben específicamente la actividad de SCD. Ciertos hidrocarburos de cadena larga, han sido utilizados históricamente para estudiar la actividad de SCD. Ejemplos conocidos incluyen *trans*-ácidos grasos, ácidos grasos ciclopropenoides, y ciertos isómeros del ácido linoleico conjugados. Específicamente, se cree que el ácido linoleico conjugado *cis*-12, *trans*-10 inhibe la actividad de la enzima de SCD y reduce la abundancia de ARNm de SCD1, mientras que el ácido linoleico conjugado *cis*-9, *trans*-11 no. También se sabe que los ácidos grasos ciclopropenoides, tales como aquellos encontrados en semillas de algodón y *sterculia*, inhibe la actividad de SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil) octanóico) y el ácido malválico (ácido 7-(2-octilciclopropenil) heptanóico) son derivados C18 y C16 de ácidos grasos *sterculoil* y *malvaloil*, respectivamente, que tienen anillos ciclopropeno en su posición C9-C10. Se cree que estos agentes inhiben la actividad enzimática de SCD, mediante la interacción directa con la enzima, inhibiendo así la desaturación de delta-9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad de SCD incluyen los *trans*-ácidos grasos, tales como ácido 9-*trans* esteárico (también llamado ácido 8-noniltilio octanóico) y otros ácidos grasos con una fracción sulfoxi.

Estos moduladores de actividad de delta-9 desaturasa conocidos, no son útiles para tratar las enfermedades y trastornos relacionados con la actividad biológica de SCD1. Ninguno de los compuestos inhibidores de SCD conocidos, es selectivo para SCD o delta-9 desaturadas, ya que también inhiben otras desaturadas y enzimas. Los *trans*-ácidos grasos, ácidos linoleicos conjugados y los ácidos grasos ciclopropenos (ácido malválico y ácido estercúlico) no son ni útiles a dosis fisiológicas razonables, ni son inhibidores específicos de la actividad biológica de SCD1, más bien demuestran inhibición cruzada de otras desaturadas, en particular las delta-5 y delta-6 desaturadas por los ácidos grasos ciclopropenos.

La ausencia de inhibidores de molécula pequeña de la actividad de la enzima de SCD, es una gran decepción científica y médica, debido a que ahora es convincente la evidencia que la actividad de SCD se implica directamente en procesos comunes de enfermedades humanas: 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 stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

5 La presente invención resuelve este problema, presentando una nueva clase de compuestos que son útiles en la modulación de la actividad de SCD y la regulación de los niveles de lípidos, especialmente 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 de metabolismo de lípidos, especialmente enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

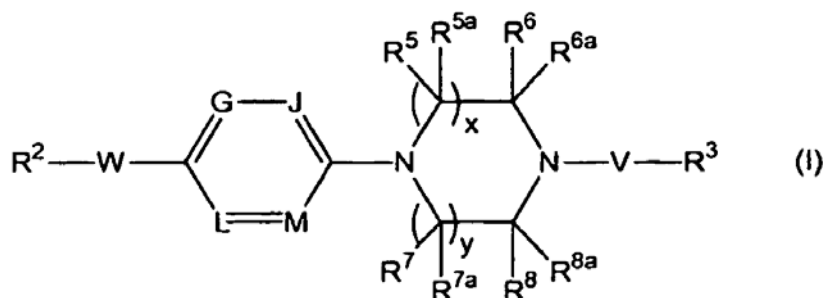
10 Literatura Relacionada

PCT Published Patent Applications, WO 03/075929, WO 03/076400 y WO 03/076401, revelan los compuestos que tienen actividad enzimática inhibidora de la histona desacetilasa.

Breve resumen de la invención

15 La presente invención proporciona derivados de la piperazina que modulan la actividad de la estearoil-CoA desaturasa. Los métodos de uso de tales derivados para modular la actividad de la estearoil-CoA desaturasa y también se abarcan las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona los métodos de inhibición de la actividad de la estearoil-CoA desaturasa (hSCD) humana que comprende el contacto de una fuente de hSCD con un compuesto de fórmula (1):



20

en donde:

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

W es  $-N(R^1)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-OC(O)N(R^1)-$ ,  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^1)-$ ,  $-S(O)_t-$  (donde t es 0, 1 o 2),  $-N(R^1)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OS(O)_2N(R^1)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$  o  $-N(R^1)C(O)O-$ ;

25 V es  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$  o  $-C(R^{10})H-$ ;

G, J, L y M cada uno se selecciona independientemente de  $-N=$  o  $-C(R^4)=$ ; a condición de que al menos dos de G, J, L y M sean  $-N=$ , y a condición de que cuando G y J sean ambos  $-C(R^4)=$ , L y M no pueden ser ambos  $-N=$ , y cuando L y M sean ambos  $-C(R^4)=$ , G y J no pueden ser ambos  $-N=$ ;

30 cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxilalquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

35 o  $R^2$  tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro,

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

5 o R<sup>3</sup> tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

10 o R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> juntos, o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> juntos, o R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> juntos, o R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> juntos are un grupo oxo, a condición de que cuando V sea -C(O)-, R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> juntos o R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o uno de R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>6a</sup> junto con uno de R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> forman un puente alquileno, mientras que los restantes R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>8a</sup>, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

15 R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 en donde cada uno de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> es no sustituido o sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halo, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> (no sustituido o sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

30 en donde el alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> o hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> es no sustituido o sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

40 en donde cada uno de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> y la parte cicloalquilo del cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> es no sustituida o sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consisten de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2), donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o un alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquileneno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificada; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicliclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

50 en donde cada uno de arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> o la parte arilo del aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub> es no sustituida o sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>,

5 heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2), donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificada; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

10 en donde cada uno de heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o la parte heterociclilo de heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2), donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificada; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

25 en donde cada uno de heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o la parte heteroarilo del heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> es no sustituida o sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificada; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido; y

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

40 en otro aspecto, la invención proporciona los métodos de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, en donde el método comprende la administración, a un mamífero que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se indica anteriormente.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I):

en donde:

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

45 W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>1</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>1</sup>)-, -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)-, -O-, -N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)<sub>t</sub>- (donde t es 0, 1 o 2), -N(R<sup>1</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-, -C(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-, -OC(O)-, -C(O)O- o -N(R<sup>1</sup>)C(O)O-;

V es -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)- o -C(R<sup>10</sup>)H-;

G y L son cada uno -N=;

J y M cada uno se selecciona independientemente de -N= o -C(R<sup>4</sup>)=;

50 cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

5 o  $R^2$  tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo, aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

10 o  $R^3$  tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

15 cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos, o  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos, o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos, o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son un grupo oxo, a condición de que cuando V es  $-C(O)-$ ,  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

20 o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  forman un puente alqueno, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

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

cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

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

25 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I):

en donde:

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

W es  $-N(R^1)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$  o  $-OC(O)N(R^1)-$ ;

G y M son cada uno  $-G(R^4)=$ ;

30 J y L son cada uno  $-N=$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;

35  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoialquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

o  $R^2$  tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

40  $R^3$  es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalcoxi  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})_2$ , cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, a condición de que  $R^3$  no sea fenil sustituido con un tienil sustituido o no sustituido;

- cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;
- cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;
- o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;
- o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  forman un puente alquileno, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$ , cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;
- cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ; y
- cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo o aralquilo;
- 10 un estereoisómero, enantiómero o tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de estos.
- En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I):
- en donde:
- x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;
- 15 W es  $-N(R^1)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$  o  $-OC(O)N(R^1)-$ ;
- G y L son cada uno  $-C(R^4)=$ ;
- J y M son cada uno  $-N=$ ;
- cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;
- 20  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcohalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;
- o  $R^2$  tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;
- 25  $R^3$  es fenil no sustituido o 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  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})_2$ , cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, a condición de que  $R^3$  no sea fenil sustituido con un tienil sustituido o no sustituido;
- 30 cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;
- cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  forman un puente alquileno, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$ , cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;
- 35 cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- y cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo o aralquilo;
- 40 un estereoisómero, enantiómero o tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de estos.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de fórmula (I):

en donde:

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

5 W es  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^1)-$ ,  $-S(O)_t-$  (donde t es 0, 1 o 2),  $-N(R^1)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$ ,  $-C(O)O-o-N(R^1)C(O)O-$ ;

V es  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-S(O)_2-$  o  $-S(O)_2N(R^1)-$ ;

G, J, L y M cada uno se selecciona independientemente de  $-N=$  o  $-C(R^4)=$ ; a condición de que al menos dos de G, J, L y M sean  $-N=$ , y a condición de que cuando G y J sean ambos  $-C(R^4)=$ , L y M no pueden ser ambos  $-N=$ , y cuando L y M sean ambos  $-C(R^4)=$ , G y J no pueden ser ambos  $-N=$ ;

10 cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxilalquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

15 o  $R^2$  tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

20  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxilalquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo, aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

o  $R^3$  tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

25 cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos, o  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos, o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos, o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son un grupo oxo, a condición de que cuando V sea  $-C(O)-$ ,  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

30 o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  forman un puente alqueno, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

y cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

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

35 En otro aspecto, la invención proporciona los métodos de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por SCD en un mamífero, preferiblemente un ser humano, en donde los métodos comprenden la administración, a un mamífero que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se indica anteriormente.

40 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos o composiciones farmacéuticas útiles para tratar, prevenir y/o diagnosticar una enfermedad o afección relacionada con la actividad biológica de SCD, tal como las enfermedades que abarcan los trastornos cardiovasculares y/o síndrome metabólico (incluyendo la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la obesidad).

En otro aspecto, la invención proporciona los métodos para prevenir 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 afectado con tales niveles elevados, que comprenden la administración a dicho paciente de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una composición como se revela en este documento. La presente invención también se relaciona con novedosos compuestos que tienen capacidad terapéutica para reducir los niveles de lípidos en un animal, especialmente niveles de triglicéridos y colesterol.

5 En otro aspecto, la invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como se indicó anteriormente, y los excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, 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 tratar las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos de metabolismo del lípido, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un paciente humano. En una modalidad de dicha composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, como elevados triglicéridos o colesterol en plasma, antes de la administración de dicho compuesto y dicho compuesto está presente en una cantidad efectiva para reducir dicho nivel de lípidos.

15 En otro aspecto, la invención proporciona los métodos para tratar un paciente para, o la protección a un paciente de desarrollar, una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), métodos que comprenden la administración a un paciente afligido con tal enfermedad o afección, o a el riesgo de desarrollar tal enfermedad o afección, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que inhibe la actividad de SCD en un paciente cuando se administra al mismo.

20 En otro aspecto, la invención proporciona los métodos para tratar un rango de enfermedades involucrando el metabolismo del lípido que utiliza los compuestos identificados por los métodos revelados en este documento. En virtud de esto, se revela en este documento un rango de compuestos que tiene dicha actividad, basándose en un ensayo de detección para identificar, a partir de una biblioteca de los compuestos de prueba, un agente terapéutico que modula la actividad biológica de dicha SCD y es útil en el tratamiento de un trastorno humano o condición relacionada con niveles de lípidos en suero, tal como triglicéridos, VLDL, HDL, LDL, y/o colesterol total.

25 Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

Ciertos grupos químicos, denominados en este documento están seguidos por una notación abreviada, que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> describe un grupo alquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluyen carbonos que pueden existir en los sustituyentes del grupo descrito.

Por consiguiente, como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

35 "Metoxi" se refiere al radical -OCH<sub>3</sub>.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF<sub>3</sub>.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

40 "Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarburo lineal o ramificada, que consiste únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación, 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 une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil (iso-propil), n-butil, n-pentil, 1,1-dimetiletil (t-butil), y similares.

45 A menos que se indique de otra manera específicamente en la especificación, un grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2), donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (no sustituido o sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo,

heterociclilo, heterocililalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocililalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido a menos que se indique de otra manera.

5 "Alquilo  $C_1-C_3$ " se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente, que contiene uno a tres átomos de carbono. El radical alquilo  $C_1-C_3$  puede ser opcionalmente sustituido, como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente que contiene de uno a seis átomos de carbono. El radical alquilo  $C_1-C_6$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo  $C_1-C_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente, que contiene de uno a doce átomos de carbono. El radical alquilo  $C_1-C_{12}$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define para un grupo alquilo.

10 "Alquilo  $C_2-C_6$ " se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente, que contiene de dos a seis átomos de carbono. El radical alquilo  $C_2-C_6$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo  $C_3-C_6$ " se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente, que contiene de tres a seis átomos de carbono. El radical alquilo  $C_3-C_6$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define para un grupo alquilo.

15 "Alquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente, que contiene de tres a doce átomos de carbono. El radical alquilo  $C_3-C_{12}$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo  $C_6-C_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente, que contiene de seis a doce átomos de carbono. El radical alquilo  $C_6-C_{12}$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo  $C_7-C_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente, que contiene de siete a doce átomos de carbono. El radical alquilo  $C_7-C_{12}$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define para un grupo alquilo.

20 "Alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado, grupo que consiste únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etenil, prop-1-enil, but-1-enil, pent-1-enil, penta-1,4-dienil, y similares. A menos que se indique de otra manera específicamente en la especificación, un grupo alquenilo puede ser no sustituido o sustituido por uno de los  
 25 siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocililalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{14}$ ,  $-N(R^{14})_2$ ,  $-C(O)R^{14}$ ,  $-C(O)OR^{14}$ ,  $-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$  (donde t es 1 a 2),  $-S(O)_tR^{16}$  (donde t es 1 a 2),  $-S(O)_tR^{16}$  (donde t es 0 a 2), y  $-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde t es 1 a 2), donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocililalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocililalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

"Alquenilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical alquenilo como se define anteriormente, que contiene de tres a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo  $C_3-C_{12}$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define para un grupo alquenilo.

35 "Alquenilo  $C_2-C_{12}$ " se refiere a un alquenilo radical como se define anteriormente, que contiene de dos a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo  $C_2-C_{12}$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

40 "Alquileno" y "cadena de alquileno" se refieren a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada, que une el resto de la molécula con un grupo radical, 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. La cadena de alquileno 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 cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena.

45 "Alquenileno" y "cadena de alquenileno" se refieren a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, n-butenileno, y similares. La cadena de alquenileno se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y con el grupo radical a través de un enlace doble o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y con el grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de los dos carbonos  
 50 dentro de la cadena.

- 5 "Puente alquileo" se refiere a un puente de hidrocarburo divalente lineal o ramificado, que une dos diferentes carbonos 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 alquileo puede unir cualquiera de dos carbonos dentro de la estructura de anillo.
- "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_a$ , donde  $R_a$  es un radical alquilo como se define anteriormente. La parte alquilo del radical alcoxi puede ser no sustituido o sustituido como se define anteriormente para un radical alquilo.
- 10 "Alcoxi  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical alcoxi como se define anteriormente que contiene uno a seis átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi  $C_1-C_6$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- "Alcoxi  $C_1-C_{12}$ " se refiere a un radical alcoxi como se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi  $C_1-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- 15 "Alcoxi  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical alcoxi como se define anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi  $C_3-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- "Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_a-O-R_a$ , donde cada  $R_a$  es independientemente un radical alquilo, como se define anteriormente. El átomo de oxígeno, se puede unir a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- 20 "Alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ " se refiere a un radical alcoxialquilo como se define anteriormente que contiene dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- 25 "Alcoxialquilo  $C_3$ " se refiere a un radical alcoxialquilo como se define anteriormente, que contiene tres átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo  $C_3$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- "Alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical alcoxialquilo como se define anteriormente, que contiene tres a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- 30 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-S(O)_2R_a$ , donde  $R_a$  es un grupo alquilo como se define anteriormente. La parte alquilo del radical alquilsulfonilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- 35 "Alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical alquilsulfonilo como se define anteriormente, que tiene uno a seis átomos de carbono. El grupo alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo alquilsulfonilo.
- "Arilo" se refiere al sistema de anillo hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático, que consiste solo de hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono, donde el sistema de anillo, puede ser parcial o completamente saturado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a grupos tales como fluorenil, fenil y naftil. A menos que se indique de otra manera específicamente en la especificación, se entiende que el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye radicales arilo no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}O-OR^{14}$ ,  $-R^{15}OC(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$  (donde t es 1 a 2),  $-R^{15}S(O)_tOR^{16}$  (donde t es 1 a 2),  $-R^{15}S(O)_tR^{16}$  (donde t es 0 a 2), y  $-R^{15}S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde t es 1 a 2), donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alquileo o alqueno de cadena lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.
- 50

- 5 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_aR_b$ , donde  $R_a$  es un radical alquilo como se define anteriormente y  $R_b$  es uno o más radicales arilo como se define anteriormente, por ejemplo, bencil, difenilmetil y similares. La parte arilo del radical aralquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- 10 "Aralquilo  $C_7-C_{12}$ " se refiere a un grupo aralquilo como se define anteriormente, que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquilo  $C_7-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo  $C_7-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- 15 "Aralquilo  $C_{13}-C_{19}$ " se refiere a un grupo aralquilo, como se define anteriormente que contiene de trece a diecinueve átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquilo  $C_{13}-C_{19}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo  $C_{13}-C_{19}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.
- 20 "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_cR_b$  donde  $R_c$  es un radical alquenilo como se define anteriormente y  $R_b$  es uno o más radicales arilo como se define anteriormente, que pueden ser no sustituidos o sustituidos, como se describe anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se describe anteriormente para un grupo arilo. El parte alquenilo del radical aralquenilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquenilo.
- 25 "Arioxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_b$ , donde  $R_b$  es un grupo arilo como se define anteriormente. La parte arilo del radical arioxi, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente.
- 30 "Arilo-alquilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un radical de la fórmula  $-R_hR_i$ , donde  $R_h$  es un radical alquilo no-ramificado que tiene de uno a seis carbonos y  $R_i$  es un grupo arilo unido al terminal carbono del radical alquilo.
- 35 "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o bicíclico no-aromático estable que consiste únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, 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 sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y similares. A menos que se indique de otra manera específicamente en la especificación, el término "cicloalquilo" se entiende que incluye radicales cicloalquilo que son no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$  (donde t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$  (donde t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$  (donde t es 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde t es 1 a 2), donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alquenilo o alquenileno de cadena lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.
- 40 "cicloalquilo  $C_3-C_6$ " se refiere a un radical cicloalquilo como se define anteriormente, que tiene de tres a seis átomos de carbono. El radical cicloalquilo  $C_3-C_6$ , puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo.
- 45 "Cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical cicloalquilo como se define anteriormente que tiene de tres a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo.
- 50 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_aR_d$ , donde  $R_a$  es un radical alquilo como se define anteriormente y  $R_d$  es un radical cicloalquilo como se define anteriormente. La parte cicloalquilo del radical cicloalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un radical cicloalquilo. La parte alquilo del radical cicloalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un radical alquilo.

"Cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se define anteriormente, que tiene de cuatro a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo cicloalquilalquilo.

"Halo" se refiere al bromo, cloro, flúor o iodo.

5 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que es sustituido por uno o más radicales halo, como se define 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 radical haloalquilo puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo alquilo.

10 "Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, como se define anteriormente, que es sustituido por uno o más radicales halo, como se define anteriormente, por ejemplo, 2-bromoetenil, 3-bromoprop-1-enil, y similares. La parte alquenilo de radical haloalquenilo puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo alquilo.

15 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no-aromático estable de 3- a 8- miembros, que consiste de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Para propósitos de esta invención, el radical heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo en puente o fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico pueden ser oxidados o no sustituidos; el átomo de nitrógeno puede ser no sustituido o cuaternizado; y el radical heterocíclico puede ser parcial o completamente saturado. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, dioxolanil, decahidroisoquinolil, imidazolinil, imidazolidinil, isotiazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, octahidroindolil, octahidroisoindolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, oxazolidinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, pirazolidinil, tiazolidinil, tetrahydrofuril, tritianil, tetrahidropiranil, tiomorfolinil, tiomorfolinil, 1-oxo-tiomorfolinil, y 1,1-dioxo-tiomorfolinil. A menos que se indique de otra manera específicamente en la especificación, el término "heterociclilo" se entiende que incluye radicales heterocíclicos, como se define anteriormente que son no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2), donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o un alquenilo o alquilenilo de cadena lineal o ramificada; y cada R<sup>16</sup> es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

35 "Heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un radical heterocíclico como se define anteriormente, que tiene de tres a doce carbonos. El heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

40 "Heterocicliloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R<sub>a</sub>R<sub>e</sub>, donde R<sub>a</sub> es un radical alquilo como se define anteriormente y R<sub>e</sub> es un radical heterocíclico como se define anteriormente, y si el heterociclilo es un nitrógeno-que contiene heterociclilo, el heterociclilo se puede unir al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterociclilalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

45 "Heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un radical heterociclilalquilo como se define anteriormente que tiene de tres a doce carbonos. El radical heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo heterociclilalquilo.

50 "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 propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo en puente o fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo, pueden ser oxidados o no sustituidos; el átomo de nitrógeno puede ser no sustituido o cuaternizado. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinil, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzotiadiazolil, benzonaftofuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiranil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranonil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinil, carbazolil, cinnolinil, dibenzofuranil, furanil, furanonil, isotiazolil, imidazolil, indolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, indolizininil, isoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiranil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirrolil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, quinazolinil, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinil, isoquinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil, y tiofenil. A menos que se indique de otra

manera específicamente en la especificación, el término "heteroarilo" se entiende que incluye radicales heteroarilo como se define anteriormente, que son no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tio, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterociclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$  (donde t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$  (donde t es 1 a 2),  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$  (donde t es 0 a 2), y  $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  (donde t es 1 a 2) donde cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alqueno o alqueno de cadena lineal o ramificada; y cada  $R^{16}$  es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

"Heteroarilo  $C_1-C_{12}$ " se refiere a un radical heteroarilo, como se define anteriormente que tiene de uno a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

15 "Heteroarilo  $C_5-C_{12}$ " se refiere a un radical heteroarilo como se define anteriormente que tiene de cinco a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilo  $C_5-C_{12}$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

20 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_aR_f$ , donde  $R_a$  es un radical alquilo como se define anteriormente y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se define anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical heteroarilalquilo, como se define anteriormente, que tiene de tres a doce átomos de carbono.

25 El grupo heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$  puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo heteroarilalquilo.

30 "Heteroarilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_dR_f$  donde  $R_d$  es un radical cicloalquilo como se define anteriormente y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se define anteriormente. La parte cicloalquilo del radical heteroarilcicloalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo. La parte heteroarilo del radical heteroarilcicloalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

35 "Heteroarilalqueno" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_f$  donde  $R_b$  es un radical alqueno, como se define anteriormente y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se define anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalqueno, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alqueno del radical heteroarilalqueno puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alqueno.

40 "Hidroalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_a-OH$ , donde  $R_a$  es un radical alquilo como se define anteriormente. El grupo hidroxilo se puede unir al radical alquilo sobre cualquier carbono dentro del radical alquilo. La parte alquilo del grupo hidroalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"hidroalquilo  $C_2-C_{12}$ " se refiere a un radical hidroalquilo, como se define anteriormente, que contiene de dos a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroalquilo  $C_2-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.

45 "Hidroalquilo  $C_3-C_{12}$ " se refiere a un radical hidroalquilo, como se define anteriormente que contiene de tres a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroalquilo  $C_3-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroalquilo  $C_7-C_{12}$ " se refiere a un radical hidroalquilo como se define anteriormente, que contiene de siete a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroalquilo  $C_7-C_{12}$ , puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.

50 "Hidroalqueno" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_c-OH$ , donde  $R_c$  es un radical alqueno, como se define anteriormente. El grupo hidroxilo se puede unir al radical alqueno sobre cualquier carbono dentro del radical

alqueno. La parte alqueno del grupo hidroxialqueno, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alqueno.

5 "hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un radical hidroxialqueno como se define anteriormente, que contiene de dos a doce átomos de carbono. La parte alqueno del radical hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alqueno.

"Hidroxialqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un radical hidroxialqueno como se define anteriormente, que contiene de tres a doce átomos de carbono. La parte alqueno del radical hidroxialqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alqueno.

10 "Hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical de la fórmula -R<sub>h</sub>-OH donde R<sub>h</sub> es un radical alquilo no-ramificado que tiene de uno a seis carbonos y el radical hidroxilo se une al terminal carbono.

"Trihaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que es sustituido por tres radicales halo, como se define anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo. La parte alquilo del radical trihaloalquilo, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo alquilo.

15 "Trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical trihaloalquilo como se define anteriormente, que tiene de uno a seis átomos de carbono. El trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo trihaloalquilo.

"Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR<sub>g</sub>, donde R<sub>g</sub> es un grupo trihaloalquilo, como se define anteriormente. La parte trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi, puede ser no sustituida o sustituida, como se define anteriormente para un grupo trihaloalquilo.

20 "trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical trihaloalcoxi como se define anteriormente, que tiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo trihaloalcoxi.

25 "Una estructura multi-anillo" se refiere a un sistema de anillo muticíclico compuesto de dos a cuatro anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, como se define anteriormente. Cada cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo. Cada arilo puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo arilo. Cada heterociclilo, puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo heterociclilo. Cada heteroarilo, puede ser no sustituido o sustituido, como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

30 Los anillos se pueden unir a otros a través de enlaces directos o alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a un radical cicloalquilo sustituido por el grupo arilo; un grupo cicloalquilo sustituido por un grupo arilo, el cual, a su vez, es sustituido por otro grupo arilo; y así sucesivamente.

35 Se entiende que los "profármacos" indican un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis a un compuesto biológicamente activo de la invención. De esta manera, 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 con necesidad de este, pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo de la invención. Por lo general, los profármacos se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto principal de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. El compuesto profármaco, generalmente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad del tejido o liberación controlada en un organismo de mamíferos (ver, Bundgard, H., Design Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

40 Una discusión de profármacos se proporciona 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, ambas de las cuales se incorporan en su totalidad por referencia en este documento.

45 También se entiende que el término "profármaco" incluye cualquiera de los portadores unido covalentemente, el cual libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar, mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención, de tal manera que las modificaciones se transforman ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto principal 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 el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se transforma para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a,

50

derivados acetato, formato y benzoato de los grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos de la invención y similares.

Se entiende que "Compuesto estable" y "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento, a un grado de pureza útil, a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

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

"Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizantes, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensoactivo, agente de humectación, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, solvente, o emulsificante que ha sido aprobado por the United States Food and Drug Administration, que es aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido y base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, las cuales no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, 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 hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, 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 de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, las cuales no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, 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 incluyendo aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se utiliza en este documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas del solvente. El solvente puede ser agua, en el caso que el solvato pueda ser un hidrato. De manera alternativa, el solvente puede ser un solvente orgánico. De esta manera, los compuestos de la presente invención puede existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención solo puede retener 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, generalmente aceptado en la técnica, para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los portadores, diluentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para esta.

5 "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 el tratamiento, como se define a continuación, 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 compuesto, la condición y su severidad, y la edad del mamífero que se trata, pero se puede  
10 determinar rutinariamente por un experto en la técnica con respecto a su propio conocimiento y a esta divulgación.

"Tratar" o "tratamiento" como se utiliza en este documento 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:

(i) prevención de la enfermedad o afección que se produzca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección, pero que aún no ha sido diagnosticado con ella;

15 (ii) que inhibe la enfermedad o afección, i.e., detiene su desarrollo; o

(iii) alivio de la enfermedad o afección, i.e., provocando la regresión de la enfermedad o afección.

Como se utiliza en este documento, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden utilizar indistintamente o pueden ser diferentes en que la afección o enfermedad particular no puede tener un agente causal conocido (por lo que la etiología no ha sido aún resuelta) y por lo tanto no se ha reconocido aún como una enfermedad, sino solo  
20 como una afección indeseable o síndrome, en donde un conjunto más o menos específico de los síntomas ha sido identificado por los médicos.

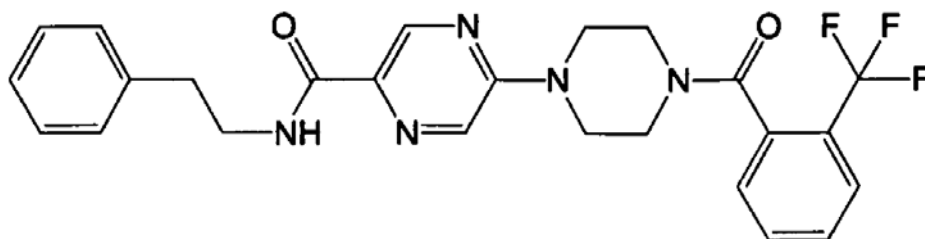
Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Se entiende que la presente invención incluye todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)-, se pueden preparar utilizando tintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven utilizando técnicas convencionales, tales como HPLC, utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces  
25 dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas, también tienen la intención de ser incluidas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado de los mismos átomos, unidos por los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tri-dimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y las mezclas de estos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no-superpuestas una de la otra.  
35

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

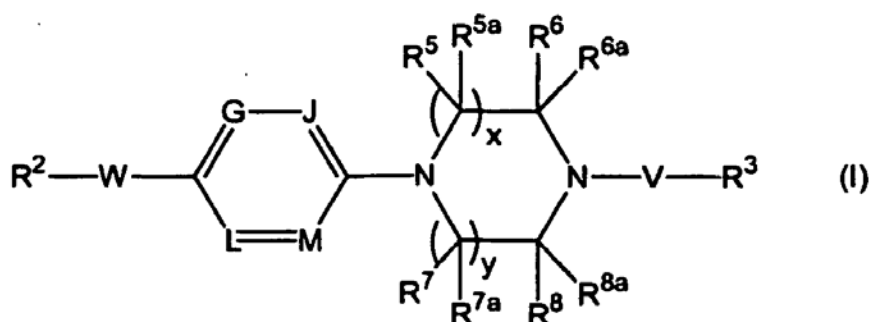
El protocolo de nomenclatura química y diagramas de estructura utilizados en este documento emplean y dependen de las características de nomenclatura química según se utiliza por Chemdraw version 7.0.1 (disponible de  
40 Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA). Para los nombres químicos complejos empleados en este documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al cual se une. Por ejemplo, ciclopropiletil comprende un esqueleto etil con un sustituyente ciclopropil. En los diagramas de estructura química, todos los enlaces se identifican, excepto para algunos átomos de carbono que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

45 De esta manera, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), como se indicó anteriormente en el Resumen de la Invención, en donde x y y son cada uno 1; W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)-; V es -C(O)-; J y L sean ambos -N=; G y M sean ambos -C(R<sup>4</sup>)=; R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> son cada uno hidrógeno; R<sup>2</sup> es 2-feniletíl (fenetil) y R<sup>3</sup> es 2-trifluorometilfenil, i.e., un compuesto de la siguiente fórmula:



se denomina en este documento como ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-2,3,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico fenetilamida.

5 Ciertos grupos radicales de los compuestos de la invención se describen en este documento como los enlaces entre dos partes de los compuestos de la invención. Por ejemplo, en la siguiente fórmula (I):



10 W se describe, por ejemplo, que es  $-N(R^1)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ , o  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ; y V se describe como  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$  o  $-C(R^{10})-$ . Se entiende que esta descripción describe un grupo W unido al grupo  $R^2$  de la siguiente manera:  $R^2-N(R^1)C(O)-$ ,  $R^2-C(O)N(R^1)-$  o  $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ; y se entiende que describe un grupo V unido al grupo  $R^3$  de la siguiente manera:  $-C(O)-R^3$ ,  $-C(R^{10})-R^3$ , o  $-C(S)-R^3$ . En otras palabras, la descripción de los grupos de enlace W y V están destinados a ser leídos de izquierda a derecha en vista de la fórmula (I) como se muestra anteriormente.

#### Modalidades de la Invención

15 En una modalidad de la invención, los compuestos de fórmula (II), como se indicó anteriormente en el Resumen de la Invención, se dirigen a los compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es  $-N(R^1)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-OC(O)N(R^1)-$ ,  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^1)-$ ,  $-S(O)_t-$  (donde t es 0, 1 o 2),  $-N(R^1)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OS(O)_2N(R^1)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$  o  $-N(R^1)C(O)O-$ ; V es  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$  o  $-C(R^{10})H-$ ; J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ; cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo, aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicliloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo, aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicliloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ; cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos, o  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos, o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos, o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son un grupo oxo, a condición que cuando V sea  $-C(O)-$ ,  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , forman un puente alqueno, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$ , cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

25 De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es  $-N(R^1)C(O)-$ ; V es  $-C(O)-$ ; J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ;  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{12}$ ; cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ; cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno, 1; cada R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> son cada uno hidrógeno.

5 De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde R<sup>3</sup> es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o aralquilo.

10 De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterocicilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; y R<sup>3</sup> es fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde R<sup>2</sup> es aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo o trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15 De esta modalidad, otra modalidad son los compuestos en donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> o hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>.

20 De la principal modalidad de los compuestos de fórmula (II), como se indicó anteriormente, otra modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es -C(O)N(R<sup>1</sup>)-; V es -C(O)-; J y M son cada uno -C(R<sup>4</sup>)=; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>; cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 De la principal modalidad del compuesto de fórmula (II), otra modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)-; V es -C(O)-; J y M son cada uno -C(R<sup>4</sup>)=; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>; cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

30 De la principal modalidad del compuesto de fórmula (II), otra modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es -O-, -N(R<sup>1</sup>)- o -S(O)<sub>t</sub>- (donde t es 0, 1 o 2); V es -C(O)-; J y M son cada uno -C(R<sup>4</sup>)=; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>; cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

35 De la principal modalidad del compuesto de fórmula (II), otra modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es -N(R<sup>1</sup>)S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-; V es -C(O)-; J y M son cada uno -C(R<sup>4</sup>)=; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>; cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 De la principal modalidad del compuesto de fórmula (II), otra modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es -C(O)-; V es -C(O)-; J y M son cada uno -C(R<sup>4</sup>)=; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>; cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 De la principal modalidad del compuesto de fórmula (II), otra modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es -C(O)O- o -N(R<sup>1</sup>)C(O)O-; V es -C(O)-; J y M son cada uno -C(R<sup>4</sup>)=; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>; cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Una modalidad de las modalidades precedentes son los compuestos en donde x y y son cada uno 1; cada R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> son cada uno hidrógeno.

En una modalidad de la invención, los compuestos de fórmula (III), como se indicó anteriormente en el Resumen de la Invención, se dirigen a los compuestos en donde W es  $-N(R^1)C(O)-$ .

De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno 1;  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicliclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;  $R^3$  es fenil 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  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})_2$ , cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, a condición de que  $R^3$  no sea fenil sustituido con un tienil opcionalmente sustituido; cada  $R^4$  es hidrógeno; cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  es hidrógeno; y cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo o aralquilo.

De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde  $R^2$  se selecciona independientemente de alqueno  $C_2-C_{12}$  o alquilo  $C_1-C_{12}$  opcionalmente sustituido por  $-OR^{12}$ ;  $R^3$  es fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo alquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalcoxi  $C_1-C_6$ ; y  $R^{12}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo o aralquilo.

De esta modalidad, otra modalidad son los 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, alquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalquilo  $C_1-C_6$ ; y  $R^3$  es fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalcoxi  $C_1-C_6$ .

En una modalidad de la invención, los compuestos de fórmula (IV), como se indicó anteriormente en el Resumen de la Invención, se dirigen a los compuestos en donde W es  $-N(R^1)C(O)-$ .

De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno 1;  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicliclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;  $R^3$  es fenil 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  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})_2$ , cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilo cicloalquilo, a condición de que  $R^3$  no sea fenil sustituido con un tienil opcionalmente sustituido; cada  $R^4$  es hidrógeno; cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  es hidrógeno; y cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo o aralquilo.

De esta modalidad, una modalidad son los compuestos, en donde  $R^2$  se selecciona independientemente de alqueno  $C_2-C_{12}$  o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;  $R^3$  es fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo alquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalcoxi  $C_1-C_6$ ; y  $R^{12}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo o aralquilo.

De esta modalidad, otra modalidad son los 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, alquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalquilo  $C_1-C_6$ ; y  $R^3$  es fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalcoxi  $C_1-C_6$ .

En una modalidad de la invención, los compuestos de fórmula (Ia), como se indicó anteriormente en el Resumen de la Invención, se dirigen a los compuestos en donde W es  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$  y V es  $-C(O)-$ .

De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde x y y son cada uno 1; cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo, aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicliclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo, aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterocicliclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; cada  $R^4$  es hidrógeno; y cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  es hidrógeno.

De esta modalidad, una modalidad son los compuestos en donde  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterocicliclilalquilo  $C_3-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;  $R^3$  es fenil 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  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})_2$ , cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo o aralquilo.

Las modalidades específicas de los compuestos de la invención se revelan en este documento, en los siguientes Esquemas de Reacción y Ejemplos.

5 En otra modalidad, la invención se dirige a los métodos de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, en donde el método comprende la administración, a un mamífero con necesidad de este, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II), (III), (IV) o (Ia) como se indicó anteriormente.

En otra modalidad, la invención se dirige a las composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmulas (II), (III), (IV) o (Ia), como se indicó anteriormente.

10 En otra modalidad, los métodos de la invención se dirigen hacia el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferiblemente las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos de metabolismo de los lípidos, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípidos en plasma, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares, mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de  
15 la invención.

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

#### Utilidad y Prueba de los Compuestos de la Invención

25 La presente invención se relaciona con los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos de uso de los compuestos y las composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferiblemente las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos de metabolismo de los lípidos, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípidos en plasma, especialmente enfermedades cardiovasculares, la diabetes,  
30 la obesidad, el síndrome metabólico y similares, mediante la administración, a un paciente con necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de un agente de modulación de SCD, especialmente de inhibición.

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

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

45 El valor general de los compuestos de la invención en la modulación, especialmente la inhibición, de la actividad de SCD se puede determinar utilizando el ensayo descrito a continuación en el Ejemplo 5. De manera alternativa, el valor general de los compuestos en el tratamiento de trastornos y enfermedades se puede establecer en modelos de animales estándar en la industria, para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de la obesidad, la 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. (Indianapolis, Indiana)), o la rata diabética de grasa Zucker (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (disponible de Charles River Laboratories (Montréal, Quebec)).  
50

Los compuestos de la invención instantánea son inhibidores de las delta-9 desaturasas y son útiles para tratar enfermedades y trastornos en seres humanos y otros organismos, incluyendo todas aquellas enfermedades y

trastornos humanos que son el resultado de la actividad biológica aberrante de la delta-9 desaturasa o que se puede mejorar mediante la modulación de la actividad biológica de la delta-9 desaturasa.

5 Como se define en este documento, una enfermedad o afección mediada por SCD incluye pero no se limita a una enfermedad o afección que es, o se relaciona con, enfermedades cardiovasculares, dislipidemias (incluyendo, pero no limitando a trastornos de niveles de triglicéridos en suero, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, Índice de Desaturación del ácido graso (por ejemplo la relación de 18:1/18:0 ácidos grasos, u otros ácidos grasos, como se define en otra parte en este documento), colesterol, y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol (incluyendo trastornos caracterizados por transporte del colesterol inverso defectuoso), hiperlipidemia combinada familiar, enfermedad de arteria coronaria, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular (incluyendo pero no limitando a accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio (TIA)), enfermedad vascular periférica, y retinopatía isquémica. En una modalidad preferida, los compuestos de la invención incrementarán, en un paciente, los niveles de HDL y/o disminuirán los niveles de triglicéridos y/o disminuirán los niveles de colesterol LDL o no-HDL.

15 Una enfermedad o afección mediada por SCD, también incluye el síndrome metabólico (incluyendo, pero no limitando a dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, y hipercoagulabilidad), Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa disminuida, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos de peso corporal (incluyendo, pero no limitando a obesidad, sobre peso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con la leptina. En una modalidad preferida, los compuestos de la invención serán utilizados para tratar la diabetes mellitus y la obesidad.

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

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

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 la hipertrigliceridemia primaria, o hipertrigliceridemia secundaria con otro trastorno o enfermedad, tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica familiar, deficiencia de lipasa de lipoproteína, deficiencia de apolipoproteína (tales como deficiencia de ApoCII o deficiencia de ApoE), y similares, o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o sin especificar.

35 Una enfermedad o afección mediada por SCD, también incluye un trastorno de ácido graso poli-insaturado (PUFA), o un trastorno de la piel, incluyendo pero no limitando a eczema, acné, psoriasis, formación o prevención de cicatrices queloides, enfermedades relacionadas con la producción o secreciones de membranas mucosas, tales como ácidos grasos mono-insaturados, ésteres de cera, y similares.

Una enfermedad o afección mediada por SCD, también incluye inflamación, sinusitis, asma, pancreatitis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibrosis cística, 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), carcinogénesis, hepatomas y similares.

45 Una enfermedad o afección mediada por SCD, también incluye una condición donde se desea incrementar la masa corporal magra o la masa muscular magra, como se desea para mejorar el rendimiento a través del desarrollo muscular. Las miopatías y las miopatías lipídicas tales como deficiencia de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT I o CPT II), también se incluyen en este documento. Dichos tratamientos son útiles en seres humanos y en la cría de animales, incluyendo para la administración a bovinos, porcinos o animales domésticos aviares o cualquier otro animal para reducir la producción de triglicéridos y/o proporcionar productos cárnicos más magros y/o animales saludables.

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

Una enfermedad o afección mediada por SCD, también incluye una enfermedad o afección que es, o se relaciona con, enfermedades virales o infecciones, incluyendo pero no limitando a todos los virus de ARN de cadena positiva, coronavirus, virus SARS, coronavirus asociado con SARS, Togavirus, Picomavirus, Coxsackievirus, virus de la Fiebre Amarilla, Flaviviridae, ALPHAVIRUS (TOGAVIRIDAE) incluyendo virus Rubéola, virus de la encefalitis equina del Este, virus de la encefalitis equina del Oeste, virus de la encefalitis equina de Venezuela, virus Sindbis, virus Semliki forest, virus Chikungunya, virus O'nyong'nyong, virus Ross river, virus Mayaro, Alfavirus; ASTROVIRIDAE incluyendo Astrovirus, Astrovirus Humano; CALICIVIRIDAE incluyendo Exantema Vesicular del virus porcino, virus Norwalk, Calicivirus, calicivirus Bovino, calicivirus del Cerdo, Hepatitis E; CORONAVIRIDAE incluyendo Coronavirus, virus SARS, virus de bronquitis infecciosa Aviar, coronavirus Bovino, coronavirus Canino, virus de peritonitis Felina, coronavirus Humano 299E, coronavirus Humano OC43, virus de la hepatitis Murina, virus de la diarrea epidémica Porcina, virus de la encefalomielitis hemaglutinante Porcina, virus de la gastroenteritis transmisible Porcina, coronavirus de la Rata, coronavirus del Pavo, coronavirus de Conejo, virus Beme, virus Breda; FLAVIVIRIDAE incluyendo virus de Hepatitis C, virus del Nilo Occidental, virus de la Fiebre Amarilla, virus de la encefalitis de St. Louis, Grupo Dengue, Hepatitis G virus, virus de la encefalitis B Japonesa, virus de la encefalitis del Valle de Murray, virus de la encefalitis vector-garrapata de Europa Central, virus de la encefalitis vector-garrapata de Far Eastern, virus del bosque de Kyasanur, virus de la enfermedad de Louping, virus Powassan, virus de la fiebre hemorrágica Omsk, virus Kumilinge, Absetarov anzalova hypr virus, virus Ilheus, virus de la encefalitis Rocio, virus Langat, Pestivirus, diarrea vírica Bovina, virus de cólera de porcino, Grupo Rio Bravo, Grupo Tyuleniy, Grupo Ntaya, Grupo Uganda S, Grupo Modoc; PICORNAVIRIDAE incluyendo virus Coxsackie A, Rhinovirus, virus Hepatitis A, virus Encephalomiocarditis, Mengovirus, virus ME, poliovirus Humano 1, Coxsackie B; POTYVIRIDAE incluyendo Potyvirus, Rymovirus, Bymovirus. Adicionalmente puede ser una enfermedad o infección causada por o relacionada con los virus de la Hepatitis, virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y similares. Las infecciones virales tratables incluyen aquellas donde los virus emplean un intermedio de ARN como parte del ciclo replicativo (hepatitis o HIV); adicionalmente puede ser una enfermedad o infección causada por o relacionada con el virus de hebra negativa de ARN tales como virus de la influenza y la parainfluenza.

Los compuestos identificados en la especificación actual inhiben la desaturación de varios ácidos grasos (tales como la desaturación C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> de estearoil-CoA) que se logra mediante las delta-9 desaturasas, tales como estearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1). Como tales, estos compuestos inhiben la formación de varios ácidos grasos y metabolitos adicionales de estos. Este puede conducir a una acumulación de estearoil-CoA o palmitoil-CoA y otros precursores que ocurren más tempranamente de varios ácidos grasos; los cuales pueden posiblemente dar lugar a un bucle de retroalimentación negativo produciendo un cambio general en el metabolismo de los ácidos grasos. Cualquiera de estas consecuencias en última instancia, puede ser responsable del beneficio terapéutico general proporcionado por estos compuestos.

Por lo general, un agente terapéutico inhibidor de SCD exitoso, reunirá alguno o todos los siguientes criterios. La disponibilidad por vía oral debería ser igual o superior al 20%. La eficacia del modelo de animal es menos de aproximadamente 2 mg/Kg, 1 mg/Kg, o 0.5 mg/Kg y la dosis humana diana está entre 50 y 250 mg/70 Kg, aunque dosis fuera de este rango pueden ser aceptables. ("mg/Kg" significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto a quien sea administrada). El índice terapéutico (o relación de dosis tóxica con dosis terapéutica) debe ser mayor de 100. La potencia (expresada por el valor de IC<sub>50</sub>) debería ser menor de 10 μM, preferiblemente por debajo de 1 μM y más preferiblemente por debajo de 50 nM. La IC<sub>50</sub> ("concentración inhibidora - 50%") es una medida de la cantidad del compuesto necesaria para lograr el 50% de inhibición de la actividad de SCD, durante un periodo de tiempo específico, en un ensayo de actividad biológica de SCD. Cualquier proceso de medición de la actividad de las enzimas de SCD, preferiblemente las enzimas de SCD humana o de ratón, pueden ser utilizadas para analizar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención en que inhibe dicha actividad de SCD. Los compuestos de la invención demuestran una IC<sub>50</sub> en un ensayo microsomal de 15 minutos de preferiblemente menos de 10 μM, menos de 5 μM, menos de 2.5 μM, menos de 1 μM, menos de 750 μM, menos de 500 μM, menos de 250 μM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, y más preferiblemente menos de 20 nM. El compuesto de la invención puede mostrar inhibición reversible (i.e., inhibición competitiva) y preferiblemente no inhiben otras proteínas de enlace de hierro. La dosificación necesaria debería ser preferiblemente no más de aproximadamente una vez a dos veces al día o durante las comidas.

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de SCD se logró fácilmente utilizando la enzima SCD y el procedimiento de ensayo microsomal descrito en Brownlie et al, supra. Cuando se probó en este ensayo, los compuestos de la invención tuvieron menos del 50% de actividad de SCD remanente a una concentración 10 μM del compuesto de prueba, preferiblemente menos del 40% de actividad de SCD remanente a una concentración de 10 μM del compuesto de prueba, más preferiblemente menos del 30% de actividad de SCD remanente a una concentración de 10 μM del compuesto de prueba, y aún más preferiblemente menos del 20% de actividad de SCD remanente a una concentración de 10 μM del compuesto de prueba, lo que demuestra que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de actividad de SCD.

Estos resultados proporcionan la base del 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 los expertos en la técnica pueden ahora emplear, para identificar las modalidades preferidas de los compuestos de la invención para utilizar como agentes terapéuticos.

5 Otros métodos de prueba de los compuestos revelados en este documento también son disponibles fácilmente para aquellos expertos en la técnica. De esta manera, además, dicho contacto se puede lograr *in vivo*. En una modalidad, dicho contacto en la etapa (a) se logra mediante la administración de dicho agente químico a un animal afectado por un trastorno relacionado con triglicéridos (TG)- o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)- y posteriormente la detección de un cambio en el nivel de triglicéridos en plasma en dicho animal, identificando así, un agente terapéutico útil en el tratamiento de un trastorno relacionado con triglicéridos (TG)- o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)-. En dicha modalidad, el animal puede ser un humano, tal como un paciente humano afectado con tal trastorno y con necesidad de tratamiento de dicho trastorno.

En las modalidades específicas de dichos procesos *in vivo*, dicho cambio en la actividad de SCD1 en dicho animal es una disminución de la actividad, preferiblemente en donde dicho agente de modulación de SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de una delta-5 desaturasa, delta-6 desaturasa o ácido graso sintetasa.

15 Los sistemas de modelo útiles para la evaluación del compuesto pueden incluir, pero no se limitan a, el uso de microsomas de hígado, tales como de ratones que han sido mantenidos en una dieta alta en carbohidratos, o de donantes humanos, incluyendo personas que sufren de obesidad. También pueden ser utilizadas, las líneas celulares inmortalizadas, tales como HepG2 (de hígado humano), MCF-7 (de cáncer de mama humano) y 3T3-L1 (de adipocitos de ratón). Las líneas celulares primarias, tales como hepatocitos primarios de ratón, también son útiles en prueba de los compuestos de la invención. Donde se utilizan los animales íntegros, los ratones utilizados como fuente de células de hepatocitos primarios también pueden ser utilizados en donde los ratones se han mantenido en una dieta alta en carbohidratos para aumentar la actividad de SCD en los microsomas y/o elevar los niveles de triglicéridos en plasma (i.e., la relación 18:1/18:0); de manera alternativa, se pueden utilizar los ratones en una dieta normal o los ratones con niveles de triglicéridos normales. Modelos de ratones que emplean ratones transgénicos diseñados para hipertrigliceridemia también son disponibles, como es la base de datos fenómeno de ratón. Los conejos y hámsters también son útiles como modelos de animales, especialmente aquellos que expresan la CETP (proteína de transferencia de colesterol éster).

Otro método apropiado para determinar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención, es medir indirectamente su impacto en la inhibición de la enzima SCD, mediante la determinación de un Índice de Desaturación del sujeto después de la administración del compuesto. "Índice de Desaturación" como se emplea en esta especificación significa la relación del producto sobre el sustrato de la enzima SCD, como se mide a partir de una muestra de tejido dado. Este se puede calcular utilizando tres diferentes ecuaciones 18:1n-9/18:0 (ácido oleico sobre ácido esteárico); 16:1 n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico); y/o  $16:1n-7 + 18:1 n-7/16:0$  (determinación de todos los productos de reacción de 16:0 desaturación sobre 16:0 sustrato). El índice de Desaturación se determina en primer lugar en triglicéridos en hígado o plasma, pero también se puede determinar en otras fracciones de lípidos seleccionados a partir de una variedad de tejidos. Generalmente, el índice de desaturación, es una herramienta para crear perfiles de lípidos en plasma.

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

40 La inhibición de la expresión de SCD, también puede afectar la composición en ácido graso de los fosfolípidos de la membrana, así como la producción o los niveles de triglicéridos y ésteres del colesterol. La composición en ácido graso de fosfolípidos, en última instancia determina la fluidez de membrana, mientras que los efectos en la composición de triglicéridos y ésteres del colesterol, pueden afectar el metabolismo de la lipoproteína y la adiposidad.

45 Para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, por supuesto, se debe entender que la referencia a las soluciones reguladoras particulares, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares, no tienen la intención de ser limitantes, sino que deben interpretarse de modo que incluyen todos los materiales relacionados que un experto en la técnica debería reconocer por ser de interés o valor en el contexto particular en el cual esta discusión se presenta. Por ejemplo, por lo general es posible sustituir un sistema regulador o medio de cultivo de otro y lograr resultados similares, si no idénticos. Aquellos expertos en la técnica, tendrán suficiente conocimiento de dichos sistemas y metodologías con el fin de poder hacer, sin la debida experimentación, dichas sustituciones de forma óptima servirá para sus propósitos en el uso de los métodos y procedimientos revelados en este documento.

#### Composiciones Farmacéuticas de la Invención y Administración

55 La presente invención también se relaciona con la composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención revelados en este documento. En una modalidad, 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 los niveles de triglicéridos o tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos de metabolismo de los lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un paciente humano. En una modalidad de dicha composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, tales como elevados triglicéridos o colesterol, 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 en este documento, también contienen un portador farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier diluyente o excipiente apropiado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induce por sí mismo, la producción de anticuerpos dañinos al individuo que recibe la composición, y que puede ser administrada sin la indebida toxicidad. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. Una discusión a fondo de los portadores, diluyentes farmacéuticamente aceptables, y otros excipientes se presentan en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition).

Aquellos expertos en la técnica conocen como determinar las dosis apropiadas de los compuestos, para el uso en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos contemplados en este documento. Las dosis terapéuticas, generalmente se identifican a través de un estudio de rango de dosis en seres humanos basándose en derivados de evidencia preliminares de estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para producir un beneficio terapéutico deseado sin causar los efectos secundarios indeseados para el paciente. El rango de dosificación preferido para un animal es 0.001 mg/Kg a 10,000 mg/Kg, incluyendo 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg y 2.0 mg/Kg, aunque las dosis fuera de este rango puede ser aceptable. El horario de dosificación puede ser una vez o dos veces por día, aunque más frecuente o menos frecuente puede ser satisfactorio.

Aquellos expertos en la técnica, también son familiares con los métodos de determinación de la administración (oral, intravenosa, por inhalación, vía sub-cutánea, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos apropiados y otros asuntos relevantes para la administración de los compuestos a un sujeto con 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 ejemplares, con propósitos comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento de, o la protección de, las diferentes enfermedades reveladas en este documento.

#### Preparación de los Compuestos de la Invención

Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas, sólo son admisibles, si tales contribuciones dan lugar a compuestos estables.

También será apreciado por los expertos en la técnica, que en el proceso descrito a continuación, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores apropiados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores apropiados del hidroxilo incluyen trialkilsilil o dialkylquilosilil (por ejemplo, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil o trimetilsilil), tetrahidropirranil, benzil, y similares. Los grupos protectores apropiados del amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonil, benziloxycarbonil, y similares. Los grupos protectores apropiados del mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibenzil, tritil y similares. Los grupos protectores apropiados para ácido carboxílico incluyen alquilo, arilo o arilalquilo ésteres.

Los grupos protectores pueden ser adicionados o eliminados de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica y como se describe en este documento.

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

También será apreciado por los expertos en la técnica, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención no pueden poseer actividad farmacológica como tal, se pueden administrar a un mamífero y posteriormente 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". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

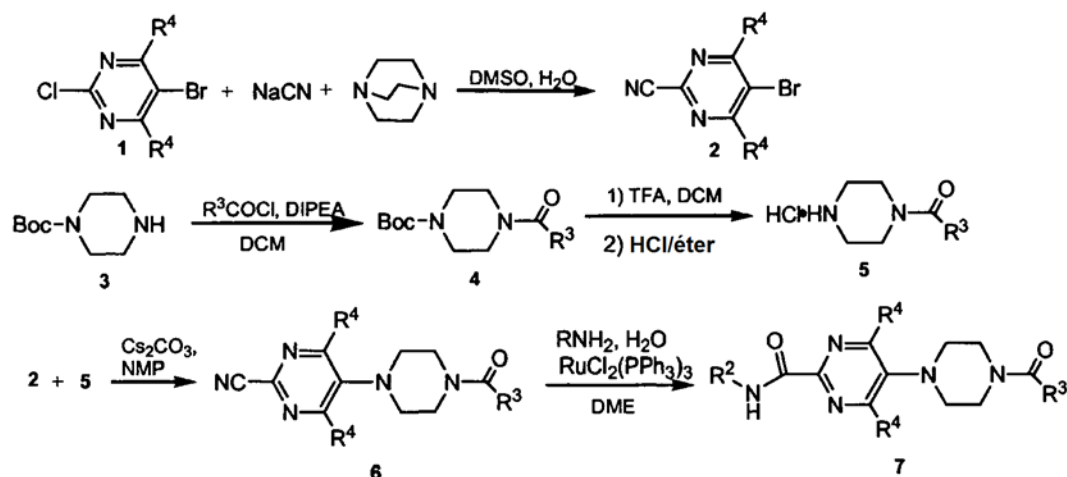
Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran los métodos para hacer los compuestos de esta invención. Se entiende que un experto en la técnica debería ser capaz de hacer estos compuestos por métodos similares o por métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, los componentes iniciales se pueden obtener de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizar de acuerdo con las fuentes conocidas por aquellos expertos en la técnica (ver, por ejemplo,

Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) o se preparan como se describe en esta invención.

En general, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es -NHC(O)-, V es -C(O)-, G es -N=, L es -N=, J es -C(R<sup>4</sup>)= y M es -C(R<sup>4</sup>)= se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 1.

5

## ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los materiales iniciales para el esquema de reacción anterior son disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o por los métodos revelados en este documento. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior de la siguiente manera:

- 10 Compuesto 2. Una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (1), cianuro de sodio, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (cantidad catalítica) en DMSO y agua, se agita a temperatura ambiente. La reacción se apaga con agua y se extrae con diclorometano para producir el compuesto 2.

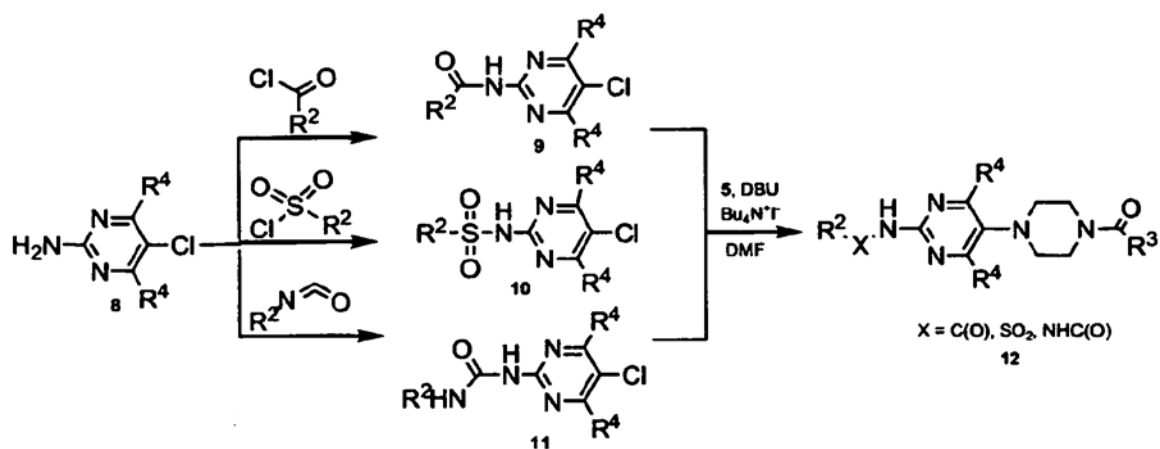
- 15 Compuesto 5. A una solución en agitación de 1-Boc-piperazina (3) en diclorometano se adiciona cloruro de ácido apropiado como una solución de diclorometano en la presencia de N-diisopropiletil amina. La mezcla resultante se agita a RT y luego se apaga con agua. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, NaCl saturado, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y a continuación se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto 4. Sin otra purificación, el compuesto 4 se disuelve en exceso de ácido clorhídrico en solución de éter, se concentra para producir un compuesto sólido incoloro 5.

- 20 Compuesto 6. Una mezcla del compuesto 2, 5 y carbonato de cesio en NMP se calienta. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra *in vacuo*, se adiciona agua, se extrae con diclorometano para producir el compuesto 6.

Compuesto 7. Una mezcla del compuesto 6, la amina apropiada y cloruro de trifenilfosfina rutenio (cantidad catalítica) en DME y agua, se calienta. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, el solvente se retira *in vacuo*, se adiciona agua, se extrae con etil éter. La capa orgánica se lava con solución de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra para producir el compuesto 7.

- 25 De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) de esta invención, donde W es -C(O)NH-, -SO<sub>2</sub>NH- y -NHC(O)NH-, V es -C(O)-, G es -N=, L es -N=, J es -C(R<sup>4</sup>)= y M es -C(R<sup>4</sup>)= se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 2.

## ESQUEMA DE REACCIÓN 2



5 Los materiales iniciales para el esquema de reacción anterior, son disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante los métodos revelados en este documento. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior de la siguiente manera:

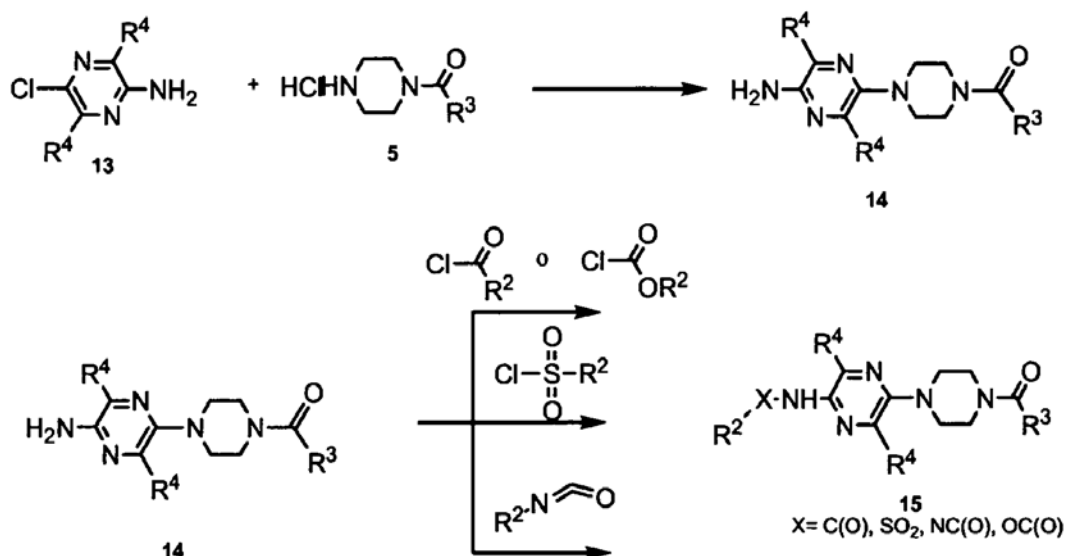
Compuestos 9, 10. A una solución en agitación de 2-amino-5-cloropirimidina (8) en diclorometano, se le adiciona el apropiado cloruro de ácido o sulfonyl cloruro como una solución de diclorometano en la presencia de trietilamina. La mezcla resultante se agita a RT y luego se apaga con agua. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, NaCl saturado, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y a continuación se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto 9 o 10.

10 Compuesto 11. A una solución en agitación de 2-amino-5-cloropirimidina (8) en etanol anhidro, se le adiciona isocianato apropiado en la presencia de trietilamina. La mezcla resultante se concentra *in vacuo*. La cristalización del residuo a partir de éter/hexano, proporcionó el producto 11.

15 Compuesto 12. Una solución del compuesto 9, 10 o 11 en DMF se trata con el compuesto 5. La mezcla se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, NaCl saturado, y a continuación se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto 12.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) de esta invención, donde W es -C(O)NH-, -SO<sub>2</sub>NH- y -NHC(O)NH-, V es C(O), G es C(R<sup>4</sup>), L es N, J es N y M es C(R<sup>4</sup>) se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 3.

## ESQUEMA DE REACCIÓN 3



5 Los materiales iniciales para el esquema de reacción anterior son disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante los métodos revelados en este documento. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior de la siguiente manera:

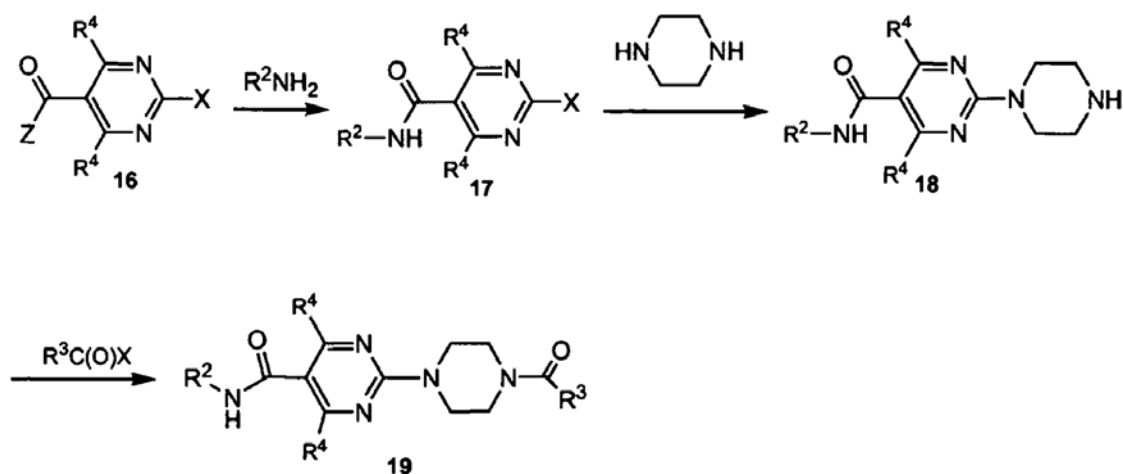
10 Compuesto 14. La mezcla de 2-amino-5-cloro-pirazina (13) y el compuesto 5, se calienta. A la mezcla de reacción, después del enfriamiento a temperatura ambiente, se le adiciona NaOH 1 N y diclorometano, y la capa acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evapora a sequedad. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 14.

10 Compuesto 15. A una solución en agitación del compuesto 14 en DMF anhidro, se le adiciona el isocianato apropiado, y la mezcla se calienta. La mezcla se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado 15.

15 A una solución en agitación del compuesto 14 en DCM se le adiciona el cloruro carboxílico apropiado, cloroformato o sulfonil cloruro en la presencia de trietilamina. La mezcla resultante se agita y luego se apaga con agua. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, NaCl saturado, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y a continuación se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto deseado 15.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) de esta invención, donde W es -NHC(O)-, V es C(O), G es C(R<sup>4</sup>), L es C(R<sup>4</sup>), J es N y M es N, se pueden sintetizar después del procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 4.

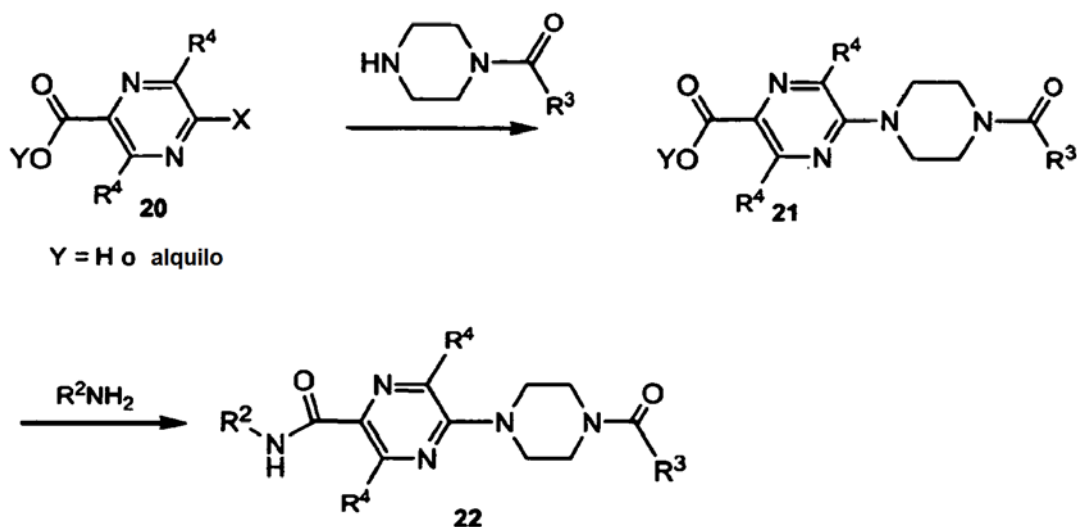
## ESQUEMA DE REACCIÓN 4



- El compuesto 16 se puede utilizar como material inicial. En el compuesto 16, X es un grupo saliente tal como grupos cloro o sulfonil. El compuesto sulfonil se pueden preparar iniciando con  $X = SMe$  por oxidación utilizando un oxidante tal como, pero no se limita a, ácido m-cloroperoxibenzoico. Z puede ser hidroxil (ácido), alcoxi (éster) o halo (haluro de acilo). En general, el ácido se puede obtener mediante el tratamiento del éster correspondiente por el uso de una base tal como, pero no se limita a hidróxido de litio. El haluro de acilo tal como cloruro de acilo se puede formar mediante la reacción del ácido con cloruro de tionilo. A partir del compuesto 16, el compuesto 18 se puede sintetizar ya sea por la formación del enlace amida en primer lugar mediante la reacción con una apropiada amina  $R^2NH_2$  seguido por la introducción de la fracción piperazina o *viceversa* (a partir de un éster). A partir de un ácido, las condiciones de acoplamiento tales como, pero no limitando a, hidroxibenzotriazol/1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/diisopropiletilamina/diclorometano, se pueden utilizar para formar la amida mediante la reacción con la amina  $R^2NH_2$ . De manera alternativa, a partir de un éster, la amida se puede producir mediante la mezcla del éster con la amina  $R^2NH_2$  y calentando en microondas, o en la presencia de cianuro de sodio. De manera alternativa, a partir de un haluro de acilo, tal como cloruro de acilo, la amida se puede obtener mediante la reacción con la amina  $R^2NH_2$  en la presencia de una base tal como, pero no se limita a, trietilamina en un solvente tal como, pero no se limita a, diclorometano. La fracción de piperazina, se puede introducir mediante el uso de, ya sea la piperazina o la piperazina protegida, por ejemplo, *ter*-butiloxycarbonilpiperazina. Si la piperazina protegida se utiliza, una etapa de desprotección se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un ácido tal como, pero no limitando a, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.
- La reacción de 18, con un cloruro de acilo apropiado en la presencia de una base tal como, pero no limitando a, diisopropiletilamina en un solvente tal como, pero no limitando a, diclorometano proporciona el producto deseado 19.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I) de esta invención, donde W es  $-NHC(O)-$ , V es  $-C(O)-$ , G es  $-N=$ , L es  $-C(R^4)=$ , J es  $-C(R^4)=$  y M es  $-N=$  se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 5.

## ESQUEMA DE REACCIÓN 5



El compuesto 20, se puede utilizar como material inicial. En el compuesto 20, X es un grupo saliente tal como grupo cloro. La reacción del compuesto 20 con la base libre de 5 en la presencia de una base tal como, pero no limitando a, carbonato de potasio y yoduro de tetrabutilamonio en un solvente tal como, pero no limitando a, dimetoxietano permite la formación del compuesto 21. En el compuesto 21, Y puede ser hidroxilo (ácido) o alcoxi (éster). En general, el ácido se puede obtener mediante el tratamiento del éster correspondiente por el uso de una base tal como, pero no limitando a hidróxido de litio. A partir de un ácido, las condiciones de acoplamiento tales como, pero no limitando a, hidroxibenzotriazol/1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/diisopropiletilamina/diclorometano, se pueden utilizar para formar la amida 22, mediante la reacción con una apropiada amina  $R^2NH_2$ . De manera alternativa, a partir de un éster, la amida 22 se puede producir mediante la mezcla del éster con la amina  $R^2NH_2$  y calentando en microondas, o en la presencia de cianuro de sodio.

## PREPARACIÓN 1

## SÍNTESIS DE LA PIPERAZIN-1-IL-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)METANONA

A. A una solución en agitación de 1-Boc-piperazina (1.96 g, 10.5 mmol) en diclorometano (50 mL), se le adicionó 2-trifluorometilbenzoil cloruro (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 agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se apagó con agua (25 mL). La fase orgánica se lavó con agua, NaCl saturado, se secó sobre  $MgSO_4$  y a continuación se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo pálido utilizado para la reacción de la siguiente etapa sin otra purificación.

B. Una solución del compuesto obtenido anteriormente (10 mmol) en 50 mL de una mezcla 1:4 de ácido trifluoroacético y diclorometano, se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la concentración *in vacuo*, el residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (10 mL), agua, NaCl saturado, y luego se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y concentró *in vacuo* para producir la piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona como un aceite de color amarillo claro. Este aceite fue convertido en sal HCl mediante la adición de 10 mL de HCl 2N en éter y 100 mL de éter anhidro a la solución del compuesto en 10 mL de diclorometano. El sólido de color blanco formado se filtró y secó para producir la sal HCl.

## EJEMPLO 1

## SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-TRIFLUOROMETIL-2-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO (3-METILBUTIL)AMIDA

A. A un matraz de fondo redondo de 20-mL, se le adicionaron resina de intercambio iónico Amberlyst A-21 (0.836 g, 0.011 mmol), 3-metilbutilamina (0.340 g, 4.0 mmol) y acetato de etilo (42 mL). Se le adicionó una solución de 2-cloro-4-trifluorometilo-pirimidina-5- carbonil cloruro (1.00 g, 4.0 mmol) en 2.5 mL de acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 20 minutos. Se adicionó agua (0.2 mL) a la mezcla y la agitación se continuó por otros 5 minutos. Después de la filtración, la solución se secó sobre sulfato de sodio, se concentró *in vacuo*. El producto obtenido se utilizó para la reacción de la siguiente etapa sin otra purificación (0.846 g, rendimiento 70 %).

B. Una mezcla del ácido 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina-5-carboxílico (3-metilbutil)amida (0.320 g, 1.10 mmol) obtenido anteriormente y piperizina (0.280 g, 3.20 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con agua y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y a continuación se concentró *in vacuo*. El producto obtenido se utilizó para la reacción de la siguiente etapa sin otra purificación (0.323 g, rendimiento 86%).

C. A una solución congelada del ácido 2-piperazin-1-il-4-trifluorometilpirimidina-5-carboxílico (3-metilbutil)amida (0.323 g, 0.935 mmol) en diclorometano (20 mL), se le adicionó diisopropiltilamina (0.242 mL, 1.40 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de adicionar 2-trifluorometilbenzoil cloruro (0.175 g, 0.842 mmol) en 5 mL de diclorometano. La agitación se continuó por otros 15 minutos. La reacción se apagó mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio saturado, seguido por agua. La mezcla fue extraída con diclorometano, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto base con un rendimiento del 76% (0.225 g, 0.435 mmol). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59, 7.73-7.71, 7.64-7.51, 7.35-7.33, 5.76, 4.09-3.74, 3.44-3.37, 3.26-3.22, 1.68-1.59, 1.48-1.41, 0.09. MS (ES+) *m/z* 518.2 (M+1).

### 15 EJEMPLO 1.1

El siguiente compuesto se sintetizó mediante el procedimiento de síntesis como se describe en el Ejemplo 1:

Ácido 2-[4-(2-Trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]pirimidina-5- carboxílico (3-metilbutil)amida. MS (ES+) *m/z* 450 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68, 7.74, 7.71-7.54 (m, 2H), 7.34, 6., 3.97-3.80, 3.46-3.39, 3.25-3.23, 1.65-1.46, 1.45-1.43, 0.93.

### 20 EJEMPLO 2

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-3, 4, 5, 6-TETRAHIDRO-2H-[1, 2] BIPIRAZINIL-5'-CARBOXÍLICO PENTILAMIDA

Se adicionó ter-butóxido de potasio (0.112 g, 1.00 mmol) a una mezcla pre-mezclada de amilamina (2.5 mL) y ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico metil éster (0.258 g, 0.65 mmol) en un reactor de 5 mL para un horno de microondas. La mezcla de reacción fue irradiada con agitación durante 10 minutos a 120°C. Al término de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y fue extraída con diclorometano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de HCL al 10%, agua y solución de hidróxido de sodio, a continuación se separó y secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente proporcionó el compuesto base para un rendimiento del 68% (0.200 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85, 7.97, 7.74, 7.63, 7.56, 7.49, 7.36, 4.05-4.00, 3.89-3.82, 3.78-3.73, 3.70-3.61, 3.44-3.40, 3.33-3.31, 2.16, 1.63-1.58, 1.37-1.34.

### EJEMPLO 2.1

Los siguientes compuestos fueron sintetizados mediante el procedimiento de síntesis, como se describe en el Ejemplo 2:

Ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico fenetilamida; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84, 7.93, 7.67, 7.62-7.53, 7.36-7.21, 4.00, 3.88-3.63, 3.32, 2.92; MS *m/z* 484.3 (M+1);

Ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico (3-fenilpropil)amida; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.65, 8.21, 3.81, 7.73-7.65, 7.49, 7.25-7.12, 3.90, 3.72, 3.42-3.28, 2.69-2.64, 1.93-1.88; MS *m/z* 498.4 (M+1);

Ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico (3-metilbutil)amida; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84, 7.95, 7.73, 7.62-7.55, 7.44, 7.35, 4.02-3.99, 3.90-3.63, 3.49-3.42, 3.34-3.30, 1.71-1.47, 0.95; MS *m/z* 450.1 (M+1);

Ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico [2-(4-fluorofenil)etil] amida; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83, 7.93, 7.73, 7.62-7.52, 7.35, 7.24-7.15, 6.97-6.94, 4.01-3.99, 3.89-3.63, 3.32, 2.89; MS *m/z* 502.3 (M+1).

**EJEMPLO 3****SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIMIDINA-2-CARBOXÍLICO (3-FENILPROPI)AMIDA**

5 A. A un vial que contiene cianuro de sodio (0.27 g, 5.43 mmol) y DABCO (0.087 g, 0.80 mmol) en 3 mL de agua, se le adicionó DMSO (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por la adición de 5-bromo-2-cloropirimidina (1.00 g, 5.17 mmol) en DMSO (3 mL). La mezcla de reacción gradualmente se volvió de color marrón durante 2 h. Se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se lavó secuencialmente con agua, HCl 1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró *in vacuo* para producir el producto como un sólido de color amarillo (0.843 g, rendimiento del 89%). MS *m/z* 183.9 (M+1).

10 B. Una mezcla del 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (0.86 g, 4.6 mmol) obtenido anteriormente, CsCO<sub>3</sub> (6.0 g, 18 mmol) y piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona (1.35 g, 4.6 mmol) en 20 mL de NMP anhidro se calentó a 80°C durante la noche. Después de eliminar el solvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL), el cual se lavó con HCl 1N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, y a continuación se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El residuo obtenido después de la eliminación del solvente fue purificado por cromatografía de columna. El producto, 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo, fue obtenido con un rendimiento del 38% (0.63 g).  
15 MS *m/z* 362.2 (M+1).

20 C. Una mezcla de 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo (0.050 g, 0.14 mmol) obtenido anteriormente, 3-fenilpropilamina (0.040 mg, 0.28 mmol), agua (5 µL, 0.28 mmol), y diclorotris(trifenilfosfina) rutenio(II) (4 mg, 0.004 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0.2 mL) se calentó a 160°C durante tres días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y luego se cargó en una placa de cromatografía de capa delgada preparativa la cual se desarrolló utilizando acetato de etilo:hexanos = 4:1 para proporcionar el compuesto crudo. El compuesto puro fue obtenido después de la recristalización a partir de alcohol isopropílico con un rendimiento del 5% (3.2 mg).  
20 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39, 7.80, 7.75, 7.68-7.53, 7.38-7.15, 4.15-3.90, 3.59-3.38, 3.25, 2.70, 1.99. MS *m/z* 497.6 (M).

**EJEMPLO 3.1**

25 Los siguientes compuestos fueron sintetizados mediante los procesos de síntesis, como se describe en el Ejemplo 3:

Ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico fenetilamida. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 7.83-7.31 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 7H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.48-3.25 (m, 6H), 2.96-2.91 (m, 2H). MS (ES+) *m/z* 484 (M+1).

30 Ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico hexilamida. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39, 7.81-7.72, 7.69-7.52, 7.39-7.36, 4.16-3.88, 3.71-3.21, 1.65-1.58, 1.42-1.22, 0.95-0.91. MS (ES+) *m/z* 464 (M+1).

Ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico bencilamida. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39, 8.15, 7.68, 7.45-7.62, 7.29-7.21, 4.65-4.62, 4.18-3.95, 3.46-3.21 MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

**EJEMPLO 4**

Los siguientes compuestos se sintetizan mediante los procesos de síntesis, como se describe anteriormente:

35 Ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico (2-fenoxi-etil)-amida;

Ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico [3-(4-flúor-fenil)-propil]- amida.

**EJEMPLO 5****DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DE LA ESTEAROIL-COA DESATURASA DE UN COMPUESTO DE PRUEBA UTILIZANDO MICROSOMAS DE HÍGADO DE RATÓN.**

40 La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de SCD, se logró fácilmente, utilizando las enzimas de SCD y el procedimiento de ensayo microsomal descrito en Brownlie et al, PCT published patent application, WO 01/62954.



Preparación de Microsomas de Hígado de Ratón:

Los ratones machos ICR, en una dieta alta de carbohidrato y baja grasa, con anestesia ligera con halotano (15% en aceite mineral), se sacrificaron por desangramiento durante periodos de alta actividad de la enzima. Los hígados inmediatamente se aclararon con solución de NaCl al 0.9% fría, se pesaron y picaron en trocitos con tijeras. Todos los procedimientos se llevaron a cabo a 4°C, a menos que se especifique de otra manera. Los hígados fueron

5 homogeneizados en una solución (1:3 peso/v) que contiene sacarosa 0.25 M, solución reguladora de fosfato de potasio 62 mM (pH 7.0), KCl 0.15 M, N-acetilcisteína 1.5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y EDTA 0.1mM utilizando 4 accidentes cerebrovasculares de un homogeneizador de tejido Potter-Elvehjem. El homogeneizado se centrifugó a 10,400 x g durante 20 min para eliminar los restos de células y mitocondria. El sobrenadante se filtra a través de una gasa de 3 capas y se centrifuga a 105,000 x g por 60 min. El pellet microsomal se vuelve a suspender con cuidado en la misma

10 solución de homogenización con un pequeño homogenizador de vidrio/teflón y se almacenó a -70°C. La ausencia de contaminación mitocondrial se evalúa enzimáticamente. La concentración de proteínas se mide, utilizando como estándar, albúmina de suero de bovino.

Incubación de Microsomas de Hígado de Ratón con los Compuestos de Prueba:

15 Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 2 mg de proteína microsomal a tubos pre-incubados que contienen 0.20 µCi del sustrato ácido graso (1-<sup>14</sup>C ácido palmítico) a una concentración final de 33.3 µM en 1.5 ml de solución de homogenización, que contiene NaF 42 mM, niacinamida 0.33 mM, ATP 1.6 mM, NADH 1.0 mM, coenzima A 0.1 mM y una concentración de 10 µM del compuesto de prueba. Los tubos se colocaron en el vortex vigorosamente y después de 15 min de incubación en un baño de agua de agitación (37 °C), las reacciones se detienen y los ácidos grasos se analizaron.

20 Los ácidos grasos se analizaron de la siguiente manera: La mezcla de reacción se saponifica con KOH al 10% para obtener los ácidos grasos libres, que además se metilaron utilizando BF<sub>3</sub> en metanol. Los metil ésteres de ácidos grasos se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando un cromatógrafo Hewlett Packard 1090, Series II equipado con un detector de arreglo de diodos, ajustado a 205 nm, un detector de radioisotopo (Model 171, Beckman, CA) con un cartucho de centelleo sólido (97% de eficiencia para la detección

25 <sup>14</sup>C) y una columna ODS de fase reversa (C-18) Beckman (250 mm x 4.6 mm d.i.; tamaño de partícula 5 µm) se une a una pre-columna con un inserto µBondapak C-18 (Beckman). Los metil ésteres de ácidos grasos se separan isocráticamente con acetonitrilo/agua (95:5 v:v) a una velocidad de flujo de 1 mL/min y se identifican por comparación con estándares auténticos. De manera alternativa, los metil ésteres de ácidos grasos se pueden analizar por cromatografía de gases con columna capilar (GC) o Cromatografía de Capa Delgada (TLC).

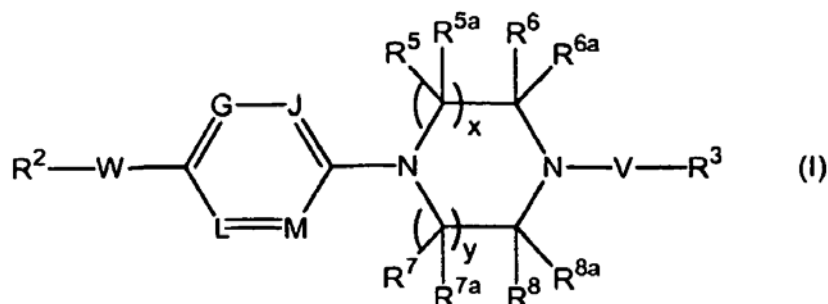
30 Aquellos expertos en la técnica son conscientes de una variedad de modificaciones para este ensayo, que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de estearoil-CoA desaturasa en microsomas mediante los compuestos de prueba.

Los compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de SCD cuando se probaron en este ensayo. La actividad fue definida en términos de % de actividad de la enzima de SCD remanente a la

35 concentración deseada del compuesto de prueba.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):



en donde:

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

W es  $-N(R^1)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-OC(O)N(R^1)-$ ,  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^1)-$ ,  $-S(O)_t-$  (donde t es 0, 1 o 2),  $-N(R^1)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OS(O)_2N(R^1)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$  o  $-N(R^1)C(O)O-$ ;

V es  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$  o  $-C(R^{10})H-$ ;

10 G, J, L y M cada uno se selecciona independientemente de  $-N=$  o  $-C(R^4)=$ ; a condición de que al menos dos de G, J, L y M sean  $-N=$ , y a condición de que cuando G y J sean ambos  $-C(R^4)=$ , L y M no pueden ser ambos  $-N=$ , y cuando L y M sean ambos  $-C(R^4)=$ , G y J no pueden ser ambos  $-N=$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;

15  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alquenilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquenilo  $C_2-C_{12}$ , alcoxilalquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , 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  $C_2-C_{12}$ , alcoxilalquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

20 o  $R^3$  es una estructura multi-anillo que tiene de 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 donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

25 cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos, o  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos, o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos, o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son un grupo oxo, a condición de que cuando V sea  $-C(O)-$ ,  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

30 o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  forman un puente alquilenos, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

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

cada  $R^9$  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  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_{12}$ , y alcoxilalquilo  $C_2-C_{12}$  es no sustituido o sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , halo,



5 halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -R<sup>15</sup>-OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-OC(O)-R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-C(O)R<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)OR<sup>14</sup>, -R<sup>15</sup>-C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>-N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>) (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup> (donde t es 1 a 2), -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (donde t es 0 a 2), y -R<sup>15</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (donde t es 1 a 2) donde cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; cada R<sup>15</sup> es independientemente un enlace directo o un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> de cadena lineal o ramificada; y cada R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido; y un estereoisómero, enantiómero o tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de estos.

2. El compuesto de la Reivindicación 1:

en donde:

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

W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>1</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>1</sup>)-, -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)-, -O-, -N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)<sub>t</sub> - (donde t es 0, 1 o 2), -N(R<sup>1</sup>)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-, -C(O)-, -OS(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)-, -OC(O)-, -C(O)O- o -N(R<sup>1</sup>)C(O)O-;

V es -C(O), -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R<sup>1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)- o -C(R<sup>10</sup>)H-;

G y L son cada uno -N=;

20 J y M cada uno se selecciona independientemente de -N= o -C(R<sup>4</sup>)=;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>;

25 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

30 o R<sup>3</sup> tiene una estructura multi-anillo que tiene de 2 a 4 anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicli C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 o R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> juntos, o R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> juntos, o R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> juntos, o R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> juntos son un grupo oxo, a condición de que, cuando V sea -C(O)-, R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> juntos o R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o uno de R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>6a</sup> junto con uno de R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> forman un puente alqueno, mientras que los restantes R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>8a</sup>, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

40 R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

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

3. El compuesto de la Reivindicación 2 en donde:

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

W es  $-N(R^1)C(O)$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-OC(O)N(R^1)-$ ,  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^1)-$ ,  $-S(O)_t$  (donde t es 0, 1 o 2),  $-N(R^1)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OS(O)_2N(R^1)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$  o  $-N(R^1)C(O)O-$ ;

V es  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$  o  $-C(R^{10})H-$ ;

5 J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;

10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterocicilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

15 cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos, o  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos, o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos, o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son un grupo oxo, a condición de que, cuando V sea  $-C(O)-$ ,  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

20 o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  forman un puente alquileo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

y

cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

4. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

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

W es  $-N(R^1)C(O)-$ ;

V es  $-C(O)$ ;

J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ;

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;

30 cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

5. El compuesto de la Reivindicación 4, en donde:

x e y son cada uno 1;

35 cada  $R^4$  es hidrógeno; y

$R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , son cada uno hidrógeno.

6. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde:

- 5  $R^3$  es arilo  $C_6-C_{19}$  no sustituido o 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  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})_2$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{12}$ cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ ; y cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , o aralquilo  $C_7-C_{12}$ .
7. El compuesto de la Reivindicación 6 en donde:
- $R^2$  es alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$  o heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ; y
- 10  $R^3$  es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalcoxi  $C_1-C_6$ .
8. El compuesto de la Reivindicación 7, en donde  $R^2$  es aralquilo  $C_7-C_{12}$  no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo o trihaloalquilo  $C_1-C_6$ .
9. El compuesto de la Reivindicación 8 seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:
- Ácido 5-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-pirimidina-2- carboxílico fenetil-amida;
- 15 Ácido 5-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-pirimidina-2- carboxílico (3-fenilpropil)-amida; y
- Ácido 5-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-pirimidina-2- carboxílico bencilamida.
10. El compuesto de la Reivindicación 7, en donde  $R^2$  es alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$  o hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ .
11. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde:
- 20 x e y son cada uno independientemente 1, 2, o 3;
- W es  $-C(O)N(R^1)-$ ;
- V es  $-C(O)-$ ;
- J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ;
- $R^1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;
- 25 cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;
- cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y
- cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .
12. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:
- x e y son cada uno independientemente 1, 2, o 3;
- 30 W es  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ;
- V es  $-C(O)-$ ;
- J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ;
- $R^1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;
- cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;
- 35 cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y

cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

**13.** El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

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

W es  $-O-$ ,  $-N(R^1)-$  o  $-S(O)_t-$  (donde t es 0, 1 o 2);

5 V es  $-C(O)-$ ;

J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ;

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

10 cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y

cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

**14.** El compuesto de la Reivindicación 3, en donde:

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

W es  $-N(R^1)S(O)_2-$  o  $-S(O)_2N(R^1)-$ ;

15 V es  $-C(O)-$ ;

J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ;

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

20 cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y

cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

**15.** El compuesto de la Reivindicación 3, en donde:

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

W es  $-C(O)-$ ;

25 V es  $-C(O)-$ ;

J y M son cada uno  $-C(R^4)=$ ;

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

30 cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y

cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

**16.** El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:

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

W es -C(O)O- o -N(R<sup>1</sup>)C(O)O-;

V es -C(O)-;

J y M son cada uno -C(R<sup>4</sup>)=;

5 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 **17.** El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 11-16, en donde:

x e y son cada uno 1;

cada R<sup>4</sup> es hidrógeno; y

R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, son cada uno hidrógeno.

**18.** El compuesto de la Reivindicación 1:

15 en donde:

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

W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>1</sup>)- o -OC(O)N(R<sup>1</sup>)-;

V es -CO-;

G y M son cada uno -C(R<sup>4</sup>)=;

20 J y L son cada uno -N=;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>;

25 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>3</sup> es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, a condición de que R<sup>3</sup> no sea fenil sustituido con un tienil sustituido o no sustituido;

30 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> juntos o R<sup>7</sup> y R<sup>7a</sup> juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 o uno de R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>6a</sup> junto con uno de R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> forman un puente alqueno, mientras que los restantes R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup>, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;



cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, o aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>;

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

**19.** El compuesto de la Reivindicación 18, en donde W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)-.

**20.** El compuesto de la Reivindicación 19, en donde:

x e y son cada uno 1;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

15 R<sup>3</sup> es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, a condición de que R<sup>3</sup> no sea fenil sustituido con un tienil sustituido o no sustituido;

cada R<sup>4</sup> es hidrógeno;

cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> es hidrógeno; y

20 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, o aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>.

**21.** El compuesto de la Reivindicación 20, en donde:

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> no sustituido o sustituido por -OR<sup>12</sup>;

R<sup>3</sup> es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

25 R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, o aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>.

**22.** El compuesto de la Reivindicación 20, en donde:

R<sup>2</sup> es aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

30 R<sup>3</sup> es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

**23.** El compuesto de la reivindicación 22, seleccionado del grupo que consiste de los siguientes:

Ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico fenetil-amida;

Ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico (3-fenil-propil)-amida;

Ácido 4-(2-Trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico [2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida;

35 Ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'- carboxílico [3-(4-flúor-fenil)-propil]-amida.

**24.** El compuesto de la reivindicación 1

en donde:

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

W es  $-N(R^1)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$  o  $-OC(O)N(R^1)-$ ;

V es  $-CO-$ ;

G y L son cada uno  $-C(R^4)=$ ;

5 J y M son cada uno  $-N=$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;

10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

$R^3$  es fenil no sustituido o 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  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})_2$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{12}$  cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , a condición de que  $R^3$  no sea un fenil sustituido con un tienil sustituido o no sustituido;

15 cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

20 o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  forman un puente alqueno, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$  cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

cada  $R^9$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ; y

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , o aralquilo  $C_7-C_{12}$ ;

25 un estereoisómero, enantiómero o tautómero de estos, una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de estos.

**25.** El compuesto de la Reivindicación 24, en donde W es  $-N(R^1)C(O)-$ .

**26.** El compuesto de la Reivindicación 25, en donde:

x e y son cada uno 1;

30  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxialquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

35  $R^3$  es fenil no sustituido o 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  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})_2$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{12}$  cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , a condición de que  $R^3$  no sea un fenil sustituido con un tienil sustituido o no sustituido;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  es hidrógeno; y

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , y aralquilo  $C_7-C_{12}$ .

**27.** El compuesto de la Reivindicación 26, en donde:

$R^2$  se selecciona independientemente de alqueno  $C_2-C_{12}$ ;

5  $R^3$  es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halo alquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalcoxi  $C_1-C_6$ ; y

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , y aralquilo  $C_7-C_{12}$ .

**28.** El compuesto de la Reivindicación 26 en donde:

10  $R^2$  es aralquilo  $C_7-C_{12}$  no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo alquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalquilo  $C_1-C_6$ ; y

$R^3$  es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo alquilo  $C_1-C_6$ , trihaloalquilo  $C_1-C_6$  y trihaloalcoxi  $C_1-C_6$ .

**29.** El compuesto de la Reivindicación 1:

en donde:

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

W es  $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^1)-$ ,  $-S(O)_t-$  (donde t es 0, 1 o 2),  $-N(R^1)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^1)-$ ,  $-C(O)O-$  o  $-N(R^1)C(O)O-$ ;

V es  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(O)N(R^1)-$ ,  $-S(O)_2-$ , o  $-S(O)_2N(R^1)-$ ;

20 G, J, L y M cada uno se selecciona independientemente de  $-N=$  o  $-C(R^4)=$ ; a condición de que al menos dos de G, J, L y M sean  $-N=$ , y a condición de que, cuando G y J sean ambos  $-C(R^4)=$ , L y M no pueden ser ambos  $-N=$ , y cuando L y M sean ambos  $-C(R^4)=$ , G y J no pueden ser ambos  $-N=$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  y aralquilo  $C_7-C_{19}$ ;

25  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxilalquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{12}$ , hidroxialquilo  $C_2-C_{12}$ , hidroxialqueno  $C_2-C_{12}$ , alcoxilalquilo  $C_2-C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{19}$ , aralquilo  $C_7-C_{19}$ , heterociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilalquilo  $C_3-C_{12}$ , heteroarilo  $C_1-C_{12}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

30 o  $R^3$  tiene una estructura multi-anillo que tiene de 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 donde alguno o todos los anillos se pueden fusionar el uno con el otro;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o  $-N(R^9)_2$ ;

35 cada  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

o  $R^5$  y  $R^{5a}$  juntos, o  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos, o  $R^7$  y  $R^{7a}$  juntos, o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son un grupo oxo, a condición de que, cuando V sea  $-C(O)-$ ,  $R^6$  y  $R^{6a}$  juntos o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos no forman un grupo oxo, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$ , cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

40 o uno de  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^{6a}$  junto con uno de  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  forman un puente alqueno, mientras que los restantes  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^8$ , y  $R^{8a}$ , cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

**30.** El compuesto de la Reivindicación 29, en donde W es -N(R<sup>1</sup>)C(O)N(R<sup>1</sup>)- y V es -C(O)-.

5 **31.** El compuesto de la Reivindicación 30, en donde:

x e y son cada uno 1;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, hidroxialqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterocicilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

cada R<sup>4</sup> es hidrógeno; y

15 cada R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> es hidrógeno.

**32.** El compuesto de la Reivindicación 31, en donde:

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>, heterociclalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

20 R<sup>3</sup> es fenil no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trihaloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, a condición de que R<sup>3</sup> no sea fenil sustituido con un tienil sustituido o no sustituido; y

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub>, o aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>.

25 **33.** Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

**34.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero.

**35.** El compuesto de la Reivindicación 34, en donde el mamífero es un ser humano.

30 **36.** El compuesto de la Reivindicación 35, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste de hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, diabetes Tipo II, tolerancia deteriorada de la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia, acné y síndrome metabólico y cualquier combinación de estas.

**37.** El compuesto de la Reivindicación 36, en donde la enfermedad o afección es la diabetes Tipo II.

**38.** El compuesto de la Reivindicación 36, en donde la enfermedad o afección es la obesidad.

35 **39.** El compuesto de la Reivindicación 36, en donde la enfermedad o afección es el síndrome metabólico.

**40.** El compuesto de la Reivindicación 36, en donde la enfermedad o afección es el hígado graso.

**41.** El compuesto de la Reivindicación 36, en donde la enfermedad o afección es la esteatohepatitis no-alcohólica.

**42.** Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero.

- 43.** El uso de la Reivindicación 42, en donde el mamífero es un humano.
- 44.** El uso de la Reivindicación 43, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste de hígado graso, esteatohepatitis no-alcohólica, diabetes Tipo II, tolerancia deteriorada de la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia, acné y síndrome metabólico y cualquier combinación de estas.
- 5 **45.** El uso de la Reivindicación 44, en donde la enfermedad o afección es la diabetes Tipo II.
- 46.** El uso de la Reivindicación 44, en donde la enfermedad o afección es la obesidad.
- 47.** El uso de la Reivindicación 44, en donde la enfermedad o afección es el síndrome metabólico.
- 48.** El uso de la Reivindicación 44, en donde la enfermedad o afección es el hígado graso.
- 49.** El uso de la Reivindicación 44, en donde la enfermedad o afección es la esteatohepatitis no-alcohólica.