

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 577**

51 Int. Cl.:
C07D 237/20 (2006.01)
C07D 237/22 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06748193 .7**
96 Fecha de presentación: **08.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1851205**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2007**

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

30 Prioridad:
09.02.2005 US 55034

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2012

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

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

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 577 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridazina y su uso como agentes terapéuticos

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere en general al campo de los inhibidores de esteroil-CoA desaturasa, tales como derivados de piridazina, y a usos de tales compuestos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, entre ellas aquellas en las que intervienen enzimas de esteroil-CoA desaturasa (abreviado SCD), preferiblemente SCD1, en especial enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las enzimas acil desaturasas catalizan la formación de dobles enlaces en ácidos grasos que se derivan, o bien de las fuentes dietéticas, o bien de la síntesis *de novo* en el hígado. Los mamíferos sintetizan al menos tres desaturasas de ácido graso de diferente especificidad respecto a la longitud de cadena que catalizan la adición de dobles enlaces en las posiciones delta-9, delta-6, y delta-5. Las esteroil-CoA desaturasas (SCDs) introducen un doble enlace en la posición C9-C10 de ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y
15 esteroil-CoA (18:0), que son convertidos a palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:01), respectivamente. Los ácidos grasos monoinsaturados resultantes son sustratos para incorporación en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol.

Se han clonado varios genes de SCD de mamífero. Por ejemplo, se han clonado dos genes (SCD1, SCD2) de rata y se han aislado cuatro genes SCD (SCD1, 2, 3 y 4) de ratón. Aunque el papel bioquímico básico de la SCD es conocido en ratas y ratones desde la década de 1970 (Jeffcoat, R. et al., Elsevier Science (1984), Vol. 4, páginas 85-112; de Antuano, R.J, Lipids (1993), Vol. 28, nº 4, páginas 285-290), sólo recientemente se le ha implicado en procesos patológicos humanos.

En seres humanos sólo se ha caracterizado un gen SCD, el SCD1. El SCD1 está descrito en Brownlie et al., solicitud de patente PCT publicada WO 01/62954. Recientemente se ha identificado una segunda isoforma humana de SCD, y debido a que presenta poca homología de secuencia con isoformas de ratón o de rata alternativas, ha sido denominada SCD5 humana, abreviado hSCD5 (solicitud de patente PCT publicada WO 02/26944).

Hasta la fecha no se conocen compuestos de molécula pequeña, de tipo fármaco, que inhiban o modulen específicamente la actividad de SCD. Históricamente se han utilizado determinados hidrocarburos de cadena larga para estudiar la actividad de SCD. Los ejemplos conocidos incluyen tia-ácidos grasos, ácidos grasos ciclopropenoides y ciertos isómeros conjugados del ácido linoleico. Específicamente, se cree el ácido linoleico *cis*-12, *trans*-10 conjugado inhibe la actividad de enzimática de SCD y reduce la abundancia de ARNm de SCD1, mientras que el ácido linoleico *cis*-9, *trans*-11 conjugado no lo hace. También se sabe que los ácidos grasos ciclopropenoides, por ejemplo los que se encuentran en semillas de *Sterculia* y de algodón, inhiben la actividad de SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil)octanoico) y el ácido malválico (ácido 7-(2-
35 -octilciclopropenil)heptanoico) son, respectivamente, derivados C18 y C16 de esterculoil- y malvaloil-ácidos grasos que tienen anillos de ciclopropeno en la posición C9-C10. Se cree que estos agentes inhiben la actividad enzimática de SCD mediante la interacción directa con la enzima, inhibiendo así la delta-9 desaturación. Otros agentes que pueden inhibir la actividad de SCD incluyen los tia-ácidos grasos, tales como el ácido 9-tiaesteárico (denominado también ácido 8-nonilteoctanoico) y otros ácidos grasos con un resto sulfoxi.

40 Estos moduladores conocidos de la actividad de delta-9 desaturasa 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 desaturasas SCD o delta-9, ya que también inhiben otras desaturasas y enzimas. Los tia-ácidos grasos, los ácidos linoleicos conjugados y los ácidos grasos ciclopropénicos (ácido malválico y ácido estercúlico) tampoco son útiles en dosis fisiológicas razonables, ni son inhibidores específicos de la actividad biológica de SCD1, sino que más bien demuestran inhibición cruzada de otras desaturasas, en particular, las desaturasas delta-5 y delta-6 por los ácidos grasos ciclopropénicos.

La ausencia de inhibidores de molécula pequeña de la actividad de la enzima SCD constituye una gran decepción científica y médica porque existe ahora evidencia convincente de que la actividad de SCD está directamente implicada en procesos patológicos humanos comunes: véase, por ejemplo, Attie, A.D. et al., "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia" (Relación entre esteroil-CoA desaturasa y triglicéridos plasmáticos en hipertrigliceridemia en seres humanos y en ratón"), J. Lipid Res. (2002), Vol. 43, nº 11, páginas 1899-907; Cohen, P. et al., "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss" (El papel de la esteroil-CoA desaturasa-1 en la pérdida de peso mediada por leptina), Science (2002), Vol. 297, nº 5579, páginas 240-3, Ntambi, J.M. et al., "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity" (La pérdida de la función de esteroil-CoA desaturasa-1 protege a ratones contra la adiposidad), Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. (2002), Vol. 99, nº 7, páginas 11482-6.

La presente invención resuelve este problema mediante la presentación de nuevas clases de compuestos que son

útiles en la modulación de la actividad de SCD y en la regulación de los niveles lipídicos, especialmente los niveles lipídicos plasmáticos, y que son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que interviene SCD tales como enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo lipídico, en especial enfermedades relacionadas con niveles lipídicos elevados, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

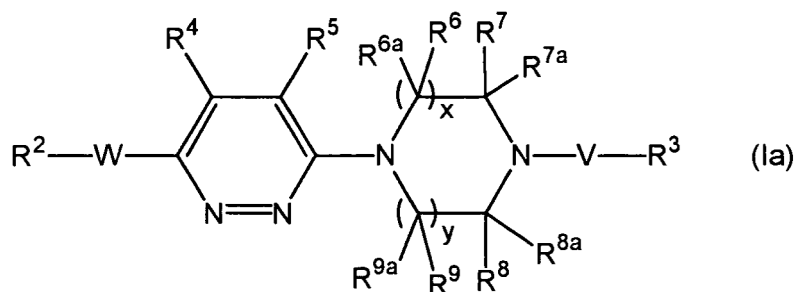
Bibliografía relacionada

La patente de EE.UU. nº 6,677,452 describe nuevos derivados de piridin-carboxamida o -sulfonamida. Las solicitudes de patente PCT publicadas WO 03/075929, WO 03/076400 y WO 03/076401 describen compuestos que presentan actividad enzimática inhibidora de histona deacetilasa.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados de piridazina que modulan la actividad de esteroil-CoA desaturasa. También están comprendidos métodos de uso de tales derivados para inhibir la actividad de esteroil-CoA desaturasa humana, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (Ia):



en donde:

x e y valen cada uno, de manera independiente, 1, 2 ó 3;

W es -OC(O)N(R¹)-, -N(R¹)S(O)_p- (en donde p vale 1), -S(O)_pN(R¹)- (en donde p vale 1 ó 2), -OS(O)₂N(R¹)-, -N(R¹)C(O)O-, -N(R¹)C(=NR^{1a})N(R¹)-, -N(R¹)C(=S)N(R¹)-, -N(R¹)C(=NR^{1a})- ó -C(=NR^{1a})N(R¹)-;

V es -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)- (en donde t vale 0, 1 ó 2), -S(O)_pN(R¹)- (en donde p vale 1 ó 2), -C(R¹⁰)H- ó -C(=NR^{1a})-;

cada R¹ está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en metoxi e hidroxilo;

R^{1a} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, -OR¹, ciano, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilalquilo C₄-C₁₂;

R² está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂,

heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o bien R² es una estructura multianular que tiene de 2 a 4 anillos en donde los anillos están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂, y en donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R³ está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o bien R³ es una estructura multianular que tiene de 2 a 4 anillos en donde los anillos están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ y heteroarilo C₁-C₁₂, y en donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R⁴ y R⁵ están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro ó -N(R¹²)₂;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o bien R^6 y R^{6a} juntos, o bien R^7 y R^{7a} juntos, o bien R^8 y R^{8a} juntos, o bien R^9 y R^{9a} juntos son un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o bien R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o bien uno de R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} , junto con uno de R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente de alquileo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

10 R^{10} es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada R^{12} está seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

en donde cada uno de alquilo C₁-C₆, alquilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₁₂, y cada parte alquímica de cada hidroxialquilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2), en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, (sin sustituir o sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo C₇-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

en donde cada alqueno C₂-C₁₂ y cada parte alquénica de cada hidroxialqueno C₂-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

en donde cada cicloalquilo C₃-C₁₂, cada parte cicloalquímica de cada cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada arilo C₆-C₁₉ y cada parte arílica de cada aralquilo C₇-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R¹⁵ es, de manera independiente, un enlace directo o bien un alquileo C₁-C₁₂ o cadena de alqueno C₂-C₁₂ lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

en donde cada heterocicli C₃-C₁₂, cada parte heterociclífica de cada heterociclilalquilo C₃-C₁₂, cada heteroarilo C₁-C₁₂ y cada parte heteroarílica de cada heteroarilalquilo C₃-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, oxo, tióxido, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicli C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂,

5 cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R¹⁵ es, de manera independiente, un enlace directo o un alquileo C₁-C₁₂ o cadena de alquienilo C₂-C₁₂ lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, alquienilo C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una de sus composiciones farmacéuticas.

10 En la reivindicaciones 3 a 12 adjuntas se definen realizaciones de compuestos de acuerdo con la presente invención.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos *in vitro* para inhibir la actividad de SCD humana (hSCD), en donde el método comprende poner en contacto una fuente de hSCD con un compuesto de la invención tal como se ha expuesto más arriba.

15 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención tal como se han expuesto más arriba, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

20 Algunos grupos químicos que se citan en la presente memoria están acompañados de una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo C₇-C₁₂ describe un grupo alquilo, tal como se definirá más adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ describe un grupo cicloalquilalquilo, tal como se definirá más adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye carbonos que puedan existir en sustituyentes del grupo descrito.

25 En consecuencia, y tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica:

"Metoxi" se refiere al radical -OCH₃.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF₃.

30 "Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

35 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que se compone únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono o bien de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), y similares. Salvo que se indique expresamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquienilo, halo, haloalquienilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir, salvo indicación en contrario.

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

50 "Alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de uno a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido para un grupo alquilo.

"Alquilo C₁-C₁₂" se refiere a un radical alquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de uno a doce átomos de carbono. El radical alquilo C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido para un grupo alquilo.

5 "Alquilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de dos a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₂-C₆ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido para un grupo alquilo.

"Alquilo C₃-C₆" se refiere a un radical alquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de tres a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido para un grupo alquilo.

10 "Alquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical alquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de tres a doce átomos de carbono. El radical alquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido para un grupo alquilo.

15 "Alquilo C₆-C₁₂" se refiere a un radical alquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de seis a doce átomos de carbono. El radical alquilo C₆-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido para un grupo alquilo.

"Alquilo C₇-C₁₂" se refiere a un radical alquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de siete a doce átomos de carbono. El radical alquilo C₇-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido para un grupo alquilo.

20 "Alqueno" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que se compone 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 de dos a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. Salvo que se indique expresamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴,
25 -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2), donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo,
30 haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir.

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

35 "Alqueno C₂-C₁₂" se refiere a un radical alqueno tal como se ha definido más arriba que contiene de dos a 12 átomos de carbono. El radical alqueno C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido para un grupo alqueno.

40 "Alquileno" y "cadena de alquileno" se refieren a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que se compone 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 puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena.

45 "Alquilenilo" y "cadena de alquilenilo" se refieren a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que se compone 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 alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace sencillo. Los puntos de anclaje de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden estar establecidos a través de un carbono o
50 cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena.

"Puente de alquileno" se refiere a un puente hidrocarbonado divalente, lineal o ramificado, que une dos carbonos distintos de la misma estructura anular, que se compone únicamente exclusivamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho carbonos, por ejemplo metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. El puente de alquileno puede enlazar cualesquiera dos átomos de carbono dentro de la estructura anular.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a en donde R_a es un radical alquilo tal como se ha definido más

arriba. La parte alquímica del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un radical alquilo.

5 "Alcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical alcoxi tal como se ha definido más arriba que contiene de uno a seis átomos de carbono. La parte alquímica del radical alcoxi C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

"Alcoxi C₁-C₁₂" se refiere a un radical alcoxi tal como se ha definido más arriba que contiene de uno a doce átomos de carbono. La parte alquímica del radical alcoxi C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

10 "Alcoxi C₃-C₁₂" se refiere a un radical alcoxi tal como se ha definido más arriba que contiene de tres a doce átomos de carbono. La parte alquímica del radical alcoxi C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

15 "Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_a-O-R_a en donde cada R_a es, de manera independiente, un radical alquilo tal como se ha definido más arriba. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada parte alquímica del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo C₂-C₁₂" se refiere a un radical alcoxialquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquímica del radical alcoxialquilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

20 "Alcoxialquilo C₃" se refiere a un radical alcoxialquilo tal como se ha definido más arriba que contiene tres átomos de carbono. Cada parte alquímica del radical alcoxialquilo C₃ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical alcoxialquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de tres a doce átomos de carbono. Cada parte alquímica del radical alcoxialquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

25 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula -S(O)₂R_a en donde R_a es un grupo alquilo tal como se ha definido más arriba. La parte alquímica del radical alquilsulfonilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

30 "Alquilsulfonilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilsulfonilo tal como se ha definido más arriba que tiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilsulfonilo.

35 "Ariilo" se refiere a sistema anular hidrocarbonado monocíclico o multicíclico, aromático, que se compone únicamente de hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, en donde el sistema anular puede estar parcial o totalmente saturado. Los grupos ariilo incluyen, pero sin quedar limitados a ello, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. Salvo que se indique expresamente otra cosa en la memoria descriptiva, se entiende que el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como ocurre en "aralquilo") incluyen radicales ariilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, ariilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2), en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R¹⁵ es, de manera independiente, un enlace directo o un alqueno o cadena de alqueno lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir.

50 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_b donde R_a es un radical alquilo tal como se ha definido más arriba y R_b es uno o más radicales ariilo tales como se han definido más arriba, por ejemplo bencilo, difenilmetilo y similares. La parte arílica del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha descrito más arriba para un grupo ariilo. La parte alquímica del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

"Aralquilo C₇-C₁₂" se refiere a un grupo aralquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de siete a doce átomos de carbono. La parte arílica del radical aralquilo C₇-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquímica del radical aralquilo C₇-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

55 "Aralquilo C₁₃-C₁₉" se refiere a un grupo aralquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de trece a

diecinueve átomos de carbono. La parte arílica del radical aralquilo C₁₃-C₁₉ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte alquílica del radical aralquilo C₁₃-C₁₉ puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

5 "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_cR_b donde R_c es un radical alquenilo tal como se ha definido más arriba y R_b es uno o más radicales arilo tales como se han definido más arriba, que pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se ha descrito más arriba. La parte arílica del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha descrito más arriba para un grupo arilo. La parte alquénílica del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquenilo.

10 "Arioxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_b donde R_b es un grupo arilo tal como se ha definido más arriba. La parte arílica del radical arioxi puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba.

"Ari-alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical de la fórmula -R_n-R_j donde R_n es un radical alquilo no ramificado que tiene de uno a seis carbonos y R_j es un grupo arilo unido al carbono terminal del radical alquilo.

15 "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, no aromático, estable, que se compone 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 está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y similares. A menos que específicamente se indique lo contrario en la memoria descriptiva, se entiende que el término "cicloalquilo" incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo
20 consistente en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2) y -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2), en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,
25 heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R¹⁵ es, de manera independiente, un enlace directo o un alquilenilo o cadena de alquilenilo lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir.

30 "Cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un radical cicloalquilo tal como se ha definido más arriba, que tiene de tres a seis átomos de carbono. El radical cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo cicloalquilo.

"Cicloalquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical cicloalquilo tal como se ha definido más arriba, que tiene de tres a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo cicloalquilo.

35 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_d donde R_a es un radical alquilo tal como se ha definido más arriba y R_d es un radical cicloalquilo tal como se ha definido más arriba. La parte cicloalquílica del radical cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un radical cicloalquilo. La parte alquílica del radical cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un radical alquilo.

40 "Cicloalquilalquilo C₄-C₁₂" se refiere a un radical cicloalquilalquilo tal como se ha definido más arriba, que tiene de cuatro a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo cicloalquilalquilo.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

45 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido más arriba, que está sustituido con uno o más radicales halo, tales como se han definido más arriba, 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 alquílica del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

50 "Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, tal como se ha definido más arriba, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se ha definido más arriba, por ejemplo, 2-bromoetenilo, 3-bromoprop-1-enilo, y similares. La parte alquénílica del radical haloalquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.

55 "Heterociclilo" se refiere a un radical anular no aromático, de 3 a 18 miembros, estable, que se compone de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, de carbono o

de azufre en el radical heterociclilo pueden ser estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Salvo que se indique expresamente otra cosa en la memoria descriptiva, se entiende que el término "heterociclilo" incluye radicales heterociclilo tales como se han definido más arriba, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (en donde t vale de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t vale de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en donde t vale de 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t vale de 1 a 2), en donde cada R^{14} es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es, de manera independiente, un enlace directo o un alqueno o cadena de alqueno lineal o ramificado; y cada R^{16} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir.

"Heterociclilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical heterociclilo tal como se ha definido más arriba, que tiene de tres a doce átomos de carbono. El heterociclilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ donde R_a es un radical alquilo tal como se ha definido más arriba y R_e es un radical heterociclilo tal como se ha definido más arriba, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo. La parte heterociclífica del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical heterociclilalquilo tal como se ha definido más arriba, que tiene de tres a doce carbonos. El radical heterociclilalquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo heterociclilalquilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical anular aromático de 5 a 18 miembros se compone de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, ftalazino, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo. Salvo que se indique expresamente otra cosa en la memoria descriptiva, se entiende que el término "heteroarilo" incluye radicales heteroarilo tales como se han definido más arriba, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $R^{15}-C(O)R^{14}$, $R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (en donde t vale de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en donde t vale de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en donde t vale de 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en donde t vale de 1 a 2), en donde cada R^{14} es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es, de manera independiente, un enlace directo o un alqueno o cadena de alqueno lineal o ramificado; y cada R^{16} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir.

"Heteroarilo C_1-C_{12} " se refiere a un radical heteroarilo tal como se ha definido más arriba que tiene de uno a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilo C_1-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilo C_5-C_{12} " se refiere a un radical heteroarilo tal como se ha definido más arriba que tiene de cinco a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilo C_5-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo heteroarilo.

- 5 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_f$ en donde R_a es un radical alquilo tal como se ha definido más arriba y R_f es un radical heteroarilo tal como se ha definido más arriba. La parte heteroarílica del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo heteroarilo. La parte alquílica del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.
- 10 "Heteroarilalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical heteroarilalquilo tal como se ha definido más arriba, que tiene de tres a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilalquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo heteroarilalquilo.
- 15 "Heteroarilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_f$ donde R_d es un radical cicloalquilo tal como se ha definido más arriba y R_f es un radical heteroarilo tal como se ha definido más arriba. La parte cicloalquílica del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo cicloalquilo. La parte heteroarílica del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo heteroarilo.
- 20 "Heteroarilalqueno" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$ en donde R_b es un radical alqueno tal como se ha definido más arriba y R_f es un radical heteroarilo tal como se ha definido más arriba. La parte heteroarílica del radical heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo heteroarilo. La parte alquénica del radical heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alqueno.
- 25 "Hidroalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OH$, donde R_a es un radical alquilo tal como se ha definido más arriba. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquilo en cualquier carbono del radical alquilo. La parte alquílica del grupo hidroalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.
- 30 "Hidroalquilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical hidroalquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de dos a doce átomos de carbono. La parte alquílica del radical hidroalquilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.
- 35 "Hidroalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical hidroalquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de tres a doce átomos de carbono. La parte alquílica del radical hidroalquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.
- 40 "Hidroalquilo C_7-C_{12} " se refiere a un radical hidroalquilo tal como se ha definido más arriba que contiene de siete a doce átomos de carbono. La parte alquílica del radical hidroalquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.
- 45 "Hidroalqueno" se refiere a un radical de la fórmula $-R_c-OH$, en donde R_c es un radical alqueno tal como se ha definido más arriba. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alqueno en cualquier carbono del radical alqueno. La parte alquénica del grupo hidroalqueno puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alqueno.
- 50 "Hidroalqueno C_2-C_{12} " se refiere a un radical hidroalqueno tal como se ha definido más arriba que contiene de dos a doce átomos de carbono. La parte alquénica del radical hidroalqueno C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alqueno.
- 55 "Hidroalqueno C_3-C_{12} " se refiere a un radical hidroalqueno tal como se ha definido más arriba que contiene de tres a doce átomos de carbono. La parte alquénica del radical hidroalqueno C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alqueno.
- 60 "Hidroalquilo C_1-C_6 " se refiere a un radical de la fórmula $-R_h-OH$, donde R_h es un radical alquilo no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono y el radical hidroxilo está unido al carbono terminal.
- 65 "Trihaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido más arriba, que está sustituido con tres radicales halo, tales como se han definido más arriba, por ejemplo trifluorometilo. La parte alquílica del radical trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo alquilo.
- 70 "Trihaloalquilo C_1-C_6 " se refiere a un radical trihaloalquilo tal como se ha definido más arriba que tiene de uno a seis átomos de carbono. El trihaloalquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo trihaloalquilo.
- 75 "Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_g$ en donde R_g es un grupo trihaloalquilo tal como se ha definido más arriba. La parte trihaloalquílica del grupo trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida tal como se ha definido más arriba para un grupo trihaloalquilo.
- 80 "Trihaloalcoxi C_1-C_6 " se refiere a un radical trihaloalcoxi tal como se ha definido más arriba que tiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo trihaloalcoxi C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más

arriba para un grupo trihaloalcoxi.

"Una estructura multianular" se refiere a un sistema anular multicíclico compuesto de dos a cuatro anillos en donde los anillos están seleccionados, de manera independiente, de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo tales como se han definido más arriba. Cada cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo cicloalquilo. Cada arilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo arilo. Cada heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo heterociclilo. Cada heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se ha definido más arriba para un grupo heteroarilo. Los anillos pueden estar unidos a otro a través de enlaces directos, o bien algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí. Los ejemplos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, un radical cicloalquilo sustituido con grupo arilo; un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo arilo que, a su vez, está sustituido con otro grupo arilo; y así sucesivamente.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación para dar un agente terapéutico eficaz.

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

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias que se describen a continuación pueden ocurrir o pueden no ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde dicho acontecimiento o circunstancia ocurren y casos en donde no ocurren. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o puede no estarlo, y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

La expresión "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente suspensionante, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la United States Food and Drug Administration (Administración estadounidense para alimentos y medicinas) como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales por adición de ácidos como sales por adición de bases.

"Sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que están formadas con ácidos inorgánicos tales como, pero sin quedar limitados a éstos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin quedar limitados a éstos, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, 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-hidroxi-etanosulfónico, 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 láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, 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 sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal por adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo 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 sin quedar limitadas a éstas, las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de cinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Son sales inorgánicas preferidas las sales de amonio, de sodio, de potasio, de calcio y de magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin quedar limitadas a éstas, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, entre ellas aminas sustituidas presentes en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidroabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas la isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se usa aquí, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende uno o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, lo que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser un solvato verdadero, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención meramente puede retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algo de disolvente adventicio.

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 vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para ello.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando es administrada a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define más adelante, de una enfermedad o afección en la que interviene SCD en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la afección y su gravedad, y de la edad del mamífero que va a ser tratado, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto con pericia ordinaria en la técnica, teniendo en cuenta su propio conocimiento y la presente divulgación.

"Tratar" o "tratamiento", tal como se usa en la presente memoria, abarca el tratamiento de la enfermedad o afección en cuestión en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que padezca la enfermedad o trastorno en cuestión, e incluye:

(i) prevenir que se produzca la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la enfermedad pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga;

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

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

Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" pueden utilizarse indistintamente o bien puede ser diferenciados en cuanto que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que su etiología aún no ha sido determinada) y por lo tanto aún no es reconocido como una enfermedad, sino sólo como una afección o síndrome indeseable, en donde los facultativos han identificado un conjunto más o menos específicos de síntomas.

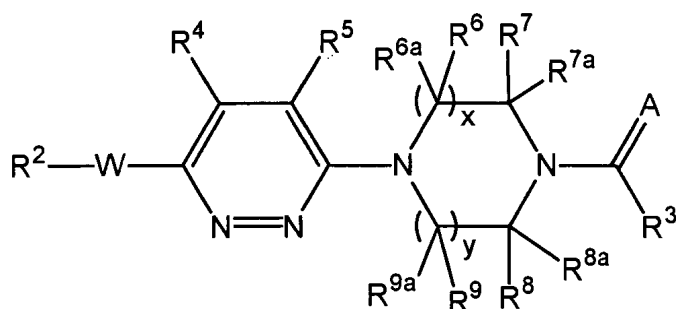
Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisómeras que pueden ser definidos, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- ó (*S*)-, o bien como (*D*)- ó (*L*)- para aminoácidos. Se entiende que la presente invención incluye todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o bien (*D*)- y (*L*)- ópticamente activos se pueden preparar empleando sintones quirales o reactivos quirales, o bien se pueden resolver mediante técnicas convencionales, tales como la HPLC con una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los dos isómeros geométricos *E* y *Z*. Análogamente, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautómeras.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tiene diferente estructura tridimensional, que no es intercambiable. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", término que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares entre sí, no superponibles.

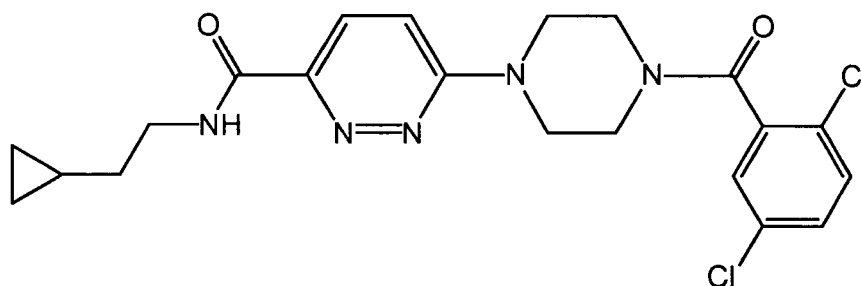
Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualesquiera de dichos compuestos.

El protocolo de nomenclatura química y los diagramas estructurales utilizados en la presente memoria emplean y se basan en las características de nomenclatura química utilizadas por ChemDraw versión 7.0.1 (disponible de CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). En los nombres químicos complejos que se emplean en la presente memoria, un grupo sustituyente es nombrado antes que el grupo al cual se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende un esqueleto de etilo con sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, todos los enlaces están identificados, excepto en el caso de algunos átomos de carbono que se supone que están unidos a átomos de hidrógeno suficientes para completar la valencia.

Por ejemplo, un compuesto de la siguiente fórmula

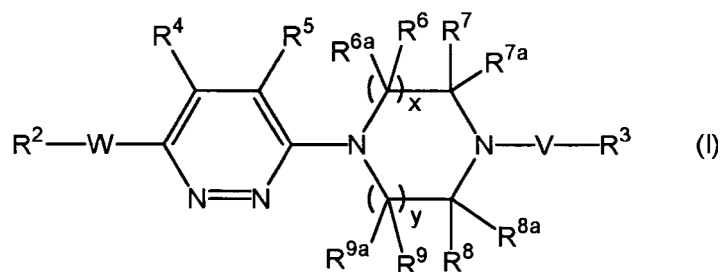


, en donde x e y valen ambos 1; A es oxígeno; W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno; R^2 es 2-ciclopropiletilo y R^3 es 2,5-diclorofenilo, es decir, un compuesto de la fórmula siguiente:



- 5 es denominado en la presente memoria (2-ciclopropiletil)amida de ácido 6-[4-(2,5-diclorobenzóil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico.

En la presente memoria se representan ciertos grupos radicales de los compuestos de la invención como vínculos entre dos partes de los compuestos de la invención. Por ejemplo, en la siguiente fórmula (I):



- 10 W se describe, por ejemplo, como $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ ó $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; y V se describe como $-C(O)-$, $-C(S)-$ ó $-C(R^{10})-$. Se pretende que esta descripción describa un grupo W unido al grupo R^2 de la manera siguiente: $R^2-N(R^1)C(O)-$, $R^2-C(O)N(R^1)-$ ó $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; y que describa un grupo V unido al grupo R^3 de la manera siguiente: $-C(O)-R^3$, $-C(R^{10})-R^3$ ó $-C(S)-R^3$. En otras palabras, se pretende que la descripción de los grupos de unión W y V sea leída de izquierda a derecha al ver la fórmula (I) tal como se ha representado más arriba.

- 15 En la presente memoria se divulgan realizaciones específicas de los grupos, subgrupos y conjuntos de compuestos de fórmula (Ia) arriba descritos, en los Esquemas de Reacción y Ejemplos que se expondrán más adelante.

Utilidad y ensayo de los compuestos de la invención

- La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que interviene esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferiblemente enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo lipídico, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles de lípidos en plasma elevados, en especial enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares, mediante la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un agente modulador, especialmente inhibidor, de SCD.

- 25 En general, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente que padezca, o para proteger a un paciente de que desarrolle, una enfermedad relacionada con dislipidemia y/o un trastorno del metabolismo lipídico, en donde los niveles de lípidos en un animal, especialmente un ser humano, están fuera del rango normal (es decir, un nivel de lípidos anormal, por ejemplo niveles de lípidos en plasma elevados), en especial niveles más altos de lo normal, preferiblemente donde dicho lípido es un ácido graso, por ejemplo un ácido graso libre o un ácido

graso complejado, triglicéridos, fosfolípidos, o colesterol, por ejemplo donde los niveles de colesterol LDL son elevados o los niveles de colesterol HDL son reducidos, o cualquier combinación de éstos, en donde dicha afección o enfermedad relacionada con los lípidos es una enfermedad o afección en la que interviene SCD, que comprende administrar a un animal, tal como un mamífero, en especial un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o bien 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 modular, y preferiblemente inhiben, la actividad de enzimas SCD humanas, en especialmente SCD1 humana.

El valor general de los compuestos de la invención en la modulación, especialmente la inhibición, de la actividad de la SCD se puede determinar utilizando el ensayo que se describirá a continuación en el Ejemplo 4. Por otra parte, el valor general de los compuestos en el tratamiento de trastornos y enfermedades puede ser establecido en modelos animales establecidos en la industria para demostrar la eficacia de compuestos en el tratamiento de la obesidad, diabetes o niveles de triglicéridos o colesterol elevados, o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Estos modelos incluyen ratas obesas Zucker *fa/fa* (disponibles de Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianápolis, Indiana)), o la rata grasa diabética Zucker (*ZDF/GmiCrI-fa/fa*) (disponible de Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de delta-9 desaturasas y son útiles para tratar enfermedades y trastornos en seres humanos y otros organismos, entre ellos todas aquellas enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de actividad biológica aberrante de delta-9 desaturasa o que pueden ser aliviados por la modulación de la actividad biológica de delta-9 desaturasa.

Tal como se define en la presente memoria, una enfermedad o afección en donde interviene SCD incluye, pero sin quedar limitada a esto, una enfermedad o afección que es, o está relacionada con, enfermedades cardiovasculares, dislipidemias (entre ellas, pero sin quedar limitadas a esto, trastornos de los niveles séricos de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, índice de saturación de ácidos grasos (por ejemplo, la proporción de ácidos grasos 18:1/18:0, o de otros ácidos grasos, tal como se define en otras partes de la presente memoria), colesterol, y colesterol total, hipercolesterolemia y trastornos del colesterol (entre ellos trastornos caracterizados por un insuficiente transporte inverso de colesterol), hiperlipidemia combinada familiar, arteriopatía coronaria, aterosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular (que incluye, pero sin quedar limitado a esto, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio (AIT)), enfermedad vascular periférica y retinopatía isquémica. En una realización preferida, los compuestos de la invención, en un paciente, aumentarán los niveles de HDL y/o disminuirán los niveles de triglicéridos y/o disminuirán los niveles de colesterol LDL o no-HDL.

Una enfermedad o afección en donde interviene SCD incluye también síndrome metabólico (que incluye, pero sin quedar limitado a esto, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa, diabetes sacarina no insulino dependiente, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (que incluyen, pero sin quedar limitado a esto, obesidad, sobrepeso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con leptina. En una realización preferida, los compuestos de la invención se utilizarán para tratar diabetes sacarina y obesidad.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido que se utiliza para describir una afección que comprende combinaciones de diabetes tipo II, tolerancia disminuida a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aumento del perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia.

Una enfermedad o afección en donde interviene SCD incluye también el hígado graso, esteatosis hepática, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso del embarazo, hepatitis inducida por fármacos, protoporfiria eritrohepática, trastornos de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma y afecciones relacionadas con éstas.

Una enfermedad o afección en donde interviene SCD incluye también, pero sin quedar limitada a esto, una enfermedad o afección que sea, o esté relacionada con, hipertrigliceridemia primaria o hipertrigliceridemia secundaria a otro trastorno o enfermedad, tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica familiar, deficiencia de lipoproteína lipasa, deficiencia de apolipoproteína (por ejemplo deficiencia de ApoCII o deficiencia de ApoE), y similares, o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o sin especificar.

Una enfermedad o afección en donde interviene SCD incluye también un trastorno de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), o una afección cutánea, entre ellas, pero sin quedar limitado a esto, el eccema, el acné, la psoriasis, la formación o prevención de cicatrices queloides, enfermedades relacionadas con la producción de secreciones de las membranas mucosas, tales como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres céreos y similares.

Una enfermedad o afección en donde interviene SCD incluye también la inflamación, la sinusitis, el asma, la pancreatitis, la osteoartritis, la artritis reumatoide, fibrosis quística y el síndrome pre-menstrual.

Una enfermedad o afección en donde interviene SCD incluye también, pero sin quedar limitada a esto, una enfermedad o afección que sea, o esté relacionada con cáncer, neoplasia, neoplasia maligna, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares.

5 Una enfermedad o afección en donde interviene SCD incluye también una afección en la que se desea aumentar la masa corporal magra o la masa muscular magra, tal como es deseable para mejorar el rendimiento a través del desarrollo de músculos en culturismo. También se incluyen en éstas las miopatías y miopatías lipídicas, tales como la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT I ó CPT II). Estos tratamientos son útiles para los seres humanos y en la cría de animales, incluyendo a la administración a animales domésticos bovinos, porcinos o aviares, o cualquier otro animal para reducir la producción de triglicéridos y/o proporcionar productos cárnicos más magros y/o
10 animales más sanos.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que es, o está relacionada con, enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, esclerosis múltiple, enfermedades oftálmicas, y trastornos del sistema inmunológico.

15 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que es, o está relacionada con, enfermedades o infecciones víricas, que incluyen, pero sin quedar limitadas a éstas, todos los virus de ARN de cadena positiva, coronavirus, virus SARS, coronavirus asociado a SARS, togavirus, picornavirus, virus de Coxsackie, virus de la fiebre amarilla, Flaviviridae, Alfavirus (Togaviridae), entre ellos el virus de la rubéola, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis equina occidental, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de Sindbis, virus del bosque Semliki, virus de Chikungunya, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus de Mayaro, alfavirus; Astroviridae, entre ellos astrovirus, astrovirus humanos; Caliciviridae, entre ellos virus del exantema
20 vesicular porcino, virus de Norwalk, Calicivirus, calicivirus bovino, calicivirus porcino, hepatitis E; Coronaviridae, entre ellos coronavirus, virus de la bronquitis infecciosa aviario, coronavirus bovino, coronavirus canino, virus de la peritonitis infecciosa felina, coronavirus humano 229E, coronavirus humano OC43, virus de la hepatitis murina, virus de diarrea epidémica porcina, virus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina, virus de la gastroenteritis transmisible porcina, coronavirus de rata, coronavirus de pavo, coronavirus de conejo, virus de Borna, virus de Breda; Flaviviridae, entre ellos virus de la hepatitis C, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis de St. Louis, grupo del dengue, virus de la hepatitis G, virus de la encefalitis B japonesa, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas centroeuropea, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas del lejano oriente, virus de del bosque de Kyasanur, virus del mal de Louping,
30 virus de Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de Kumlinge, virus de Absetarov, virus de Hanzalova, virus de Hypri, virus de Ilheus, virus de la encefalitis de Rocío, virus de Langat, pestivirus, diarrea vírica bovina, virus del cólera porcino, grupo de Río Bravo, grupo de Tyuleny, grupo de Ntaya, grupo S de Uganda, grupo de Modoc; Picornaviridae, entre ellos el virus de Coxsackie A, rinovirus, virus de hepatitis A, virus de la encefalomiocarditis, virus de Mengo, virus ME, poliovirus humano 1, virus de Coxsackie B; Potyviridae, entre ellos
35 Potyvirus, Rymovirus, Bymovirus. Además, puede ser una enfermedad o infección causada por o relacionada con virus de la hepatitis, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y similares. Las infecciones víricas tratables incluyen aquellos en las que el virus emplea un intermedio de ARN como parte del ciclo de replicación (hepatitis o VIH); además, puede ser una enfermedad o infección causada por o relacionada con los virus de ARN de cadena negativa como virus de la gripe y virus de parainfluenza.

40 Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben la desaturación de diversos ácidos grasos (por ejemplo la desaturación C9-C10 de esteroil-CoA), que es llevada a cabo por delta-9 desaturasas, tales como esteroil-CoA desaturasa 1 (SCD1). Por tanto, estos compuestos inhiben la formación de diversos ácidos grasos y metabolitos subsiguientes de los mismos. Esto puede conducir a una acumulación de esteroil-CoA o palmitoil-CoA y otros precursores de diversos ácidos grasos; lo que posiblemente podría conducir a un bucle de realimentación
45 negativa que provocase un cambio general en el metabolismo de ácidos grasos. Cualquiera de estas consecuencias puede ser responsable en última instancia del beneficio terapéutico global proporcionado por estos compuestos.

Típicamente, un agente terapéutico inhibidor de SCD satisfactorio cumplirá todos o algunos de los siguientes criterios. La disponibilidad por vía oral debe ser igual o superior al 20%. La eficacia en modelos animales debe ser menor que aproximadamente 2 mg/kg, 1 mg/kg ó 0,5 mg/kg y la dosis objetivo en seres humanos debe estar entre
50 50 y 250 mg/70 kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este intervalo ("mg/kg" significa miligramos de compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al que está siendo administrado). El índice terapéutico (o cociente entre dosis tóxica y dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (expresada por el valor de CI_{50}) debe ser inferior a 10 μ M, preferiblemente inferior a 1 μ M y más preferiblemente por debajo de 50 nM. La CI_{50} ("concentración Inhibidora al 50%") es una medida de la cantidad de compuesto necesaria para alcanzar el 50% de inhibición de la actividad de SCD, durante un período de tiempo específico, en un ensayo de actividad biológica de SCD. Para determinar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención para inhibir dicha actividad de SCD se puede emplear cualquier procedimiento para medir la actividad de enzimas SCD, preferiblemente enzimas SCD de ratón o humanas. Los compuestos de la invención muestran una CI_{50} en un ensayo microsomal de 15 minutos preferiblemente inferior a 10 μ M, inferior a 5 μ M, inferior a 2,5 μ M, inferior a 1 μ M,
55 inferior a 750 nM, inferior a 500 nM, inferior a 250 nM, inferior a 100 nM, inferior a 50 nM y muy preferiblemente inferior a 20 nm. El compuesto de la invención puede mostrar inhibición reversible (es decir, inhibición competitiva) y
60

preferiblemente no inhibe otras proteínas que fijan hierro. La posología requerida debe ser preferiblemente no más de aproximadamente una o dos veces al día o a las horas de las comidas.

La identificación de compuestos de la invención como inhibidores de SCD se llevó a cabo fácilmente utilizando el procedimiento de ensayo enzimático y microsomal para SCD descrito en Brownlie et al., citado más arriba. Cuando se probaron en este ensayo, los compuestos de la invención presentaron menos de 50% de actividad residual de SCD a una concentración 10 μ M del compuesto de prueba, preferiblemente menos de 40% de actividad residual de SCD a una concentración 10 μ M del compuesto de prueba, más preferiblemente menos de 30% de actividad residual de SCD a una concentración 10 μ M del compuesto de prueba, y aún más preferiblemente menos de 20% de actividad residual de SCD a una concentración 10 μ M del compuesto de prueba, lo que demuestra que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la actividad de la SCD.

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

Otros métodos de ensayo de los compuestos descritos en la presente memoria están también fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Así, además, dicho contacto puede realizarse *in vivo*.

En una de tales realizaciones, dicha puesta en contacto de la etapa (a) se lleva a cabo mediante la administración de dicho agente químico a un animal aquejado de un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), y posteriormente detectar un cambio en el nivel plasmático de triglicéridos en dicho animal identificando de este modo un agente terapéutico útil en el tratamiento de un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En tal realización, el animal puede ser un ser humano, por ejemplo un paciente humano aquejado de dicho trastorno y que necesite tratamiento para dicho trastorno

En realizaciones específicas de tales procedimientos *in vivo*, dicho cambio en la actividad de SCD1 de dicho animal es una disminución de la actividad, preferentemente en donde dicho agente modulador de SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de una delta-5-desaturasa, delta-6 desaturasa o ácido graso sintetasa.

Los sistemas modelo útiles para la evaluación de compuestos pueden incluir, pero sin quedar limitados a esto, el uso de microsomas hepáticos, por ejemplo procedentes de ratones que han sido mantenidos con una dieta alta en carbohidratos, o de donantes humanos, entre ellos personas que sufren de obesidad. También se pueden utilizar líneas celulares inmortalizadas, tales como HepG2 (de hígado humano), MCF-7 (de cáncer de mama humano) y 3T3-L1 (de adipocitos de ratón). También son útiles en el ensayo de los compuestos de la invención líneas celulares primarias, tales como hepatocitos primarios de ratón. Cuando se utilizan animales enteros, se utilizan ratones como fuente de células hepatocíticas primarias, en donde los ratones han sido mantenidos con una dieta alta en carbohidratos para aumentar la actividad de SCD en microsomas y/o para elevar los niveles plasmáticos de triglicéridos (es decir, la proporción 18:1/18:0); como alternativa, se pueden emplear ratones con una dieta normal o ratones con niveles normales de triglicéridos. También están disponibles modelos de ratón que emplean ratones transgénicos diseñados para la hipertrigliceridemia, así como la base de datos del fenoma de ratón. También son útiles como modelos animales conejos y hámsteres, especialmente los que expresan CETP (proteína de transferencia de ésteres de colesterol).

Otro método adecuado para determinar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención consiste en medir indirectamente el impacto de los mismos sobre la inhibición de la enzima SCD midiendo el índice de desaturación de un sujeto después de la administración del compuesto. "Índice de desaturación", tal como se emplea en esta memoria descriptiva, significa el cociente entre el producto y el sustrato de la enzima SCD, medido a partir de una muestra de tejido dada. Se puede calcular utilizando tres ecuaciones distintas: 18:1n-9/18:0 (ácido oleico respecto a ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoleico respecto a ácido palmítico); y/o 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (midiendo todos los productos de reacción de desaturación 16:0 sobre sustrato 16:0). El índice de desaturación se mide principalmente en los triglicéridos hepáticos o plasmáticos, pero también se puede medir en otras fracciones lipídicas seleccionadas, procedentes de diversos tejidos. En general, el índice de desaturación es una herramienta para determinar el perfil de lípidos en el plasma.

Diversas enfermedades y trastornos humanos son el resultado de actividad biológica aberrante de SCD1, y pueden ser aliviados por la modulación de la actividad biológica de SCD1 mediante el uso de los agentes terapéuticos de la invención.

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

Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención debe entenderse, por supuesto, que no se pretende que la referencia a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares, particulares, sea limitante, sino que ha de ser leída en el sentido de que incluye todos los materiales relacionados que un experto con pericia ordinaria en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en que se presenta esta discusión. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro y aún así lograr resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán suficiente conocimiento de tales sistemas y metodologías para ser capaces de, sin experimentación indebida, realizar tales reemplazos que óptimamente servirán a sus fines en el uso de los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas de la invención y su administración

10 La presente invención se refiere también a la composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención descrita en la presente memoria. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo lipídico, cuando es administrada a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un paciente humano. En una realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, por ejemplo niveles elevados de triglicéridos o colesterol, antes de la administración de dicho compuesto de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel lipídico.

20 Las composiciones farmacéuticas útiles de la presente memoria también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, lo que incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos nocivos para el individuo que recibe la composición, y que se pueda administrar sin toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, líquidos, por ejemplo agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. En REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., NJ, edición vigente) se presenta una discusión exhaustiva de vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Los expertos en la técnica saben cómo determinar las dosis adecuadas de los compuestos para el uso en el tratamiento de las enfermedades y trastornos contemplados en la presente memoria. Las dosis terapéuticas se identifican generalmente a través de un estudio de intervalo de dosis en seres humanos basado en datos preliminares derivados de estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para producir un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios indeseados en el paciente. El intervalo de dosificación preferido para un animal va de 0,001 mg/kg a 10.000 mg/kg, e incluye 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg y 2,0 mg/kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este intervalo. El régimen de administración puede ser una o dos veces al día, aunque pueden ser satisfactorias una frecuencia mayor o una frecuencia menor.

35 Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración (por vía oral, intravenosa, por inhalación, subcutánea, etc.), las formas farmacéuticas, los excipientes farmacéuticos adecuados y otras cuestiones relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto que lo necesita.

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 para fines comparativos al objeto de encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento de, o la protección frente a, las diversas enfermedades descritas en la presente memoria.

Preparación de los compuestos de la invención

40 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 como resultado compuestos estables.

45 Los expertos en la técnica también apreciarán que en el proceso descrito a continuación puede ser necesario proteger los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen *tert*-butilsililo o dialquilquilsililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

50 Los grupos protectores pueden ser añadidos o eliminados de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidos por los expertos en la técnica y tal como se describe en la presente memoria.

El uso de grupos protectores está descrito con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª edición, Wiley. El grupo protector puede ser también una resina de polímero tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

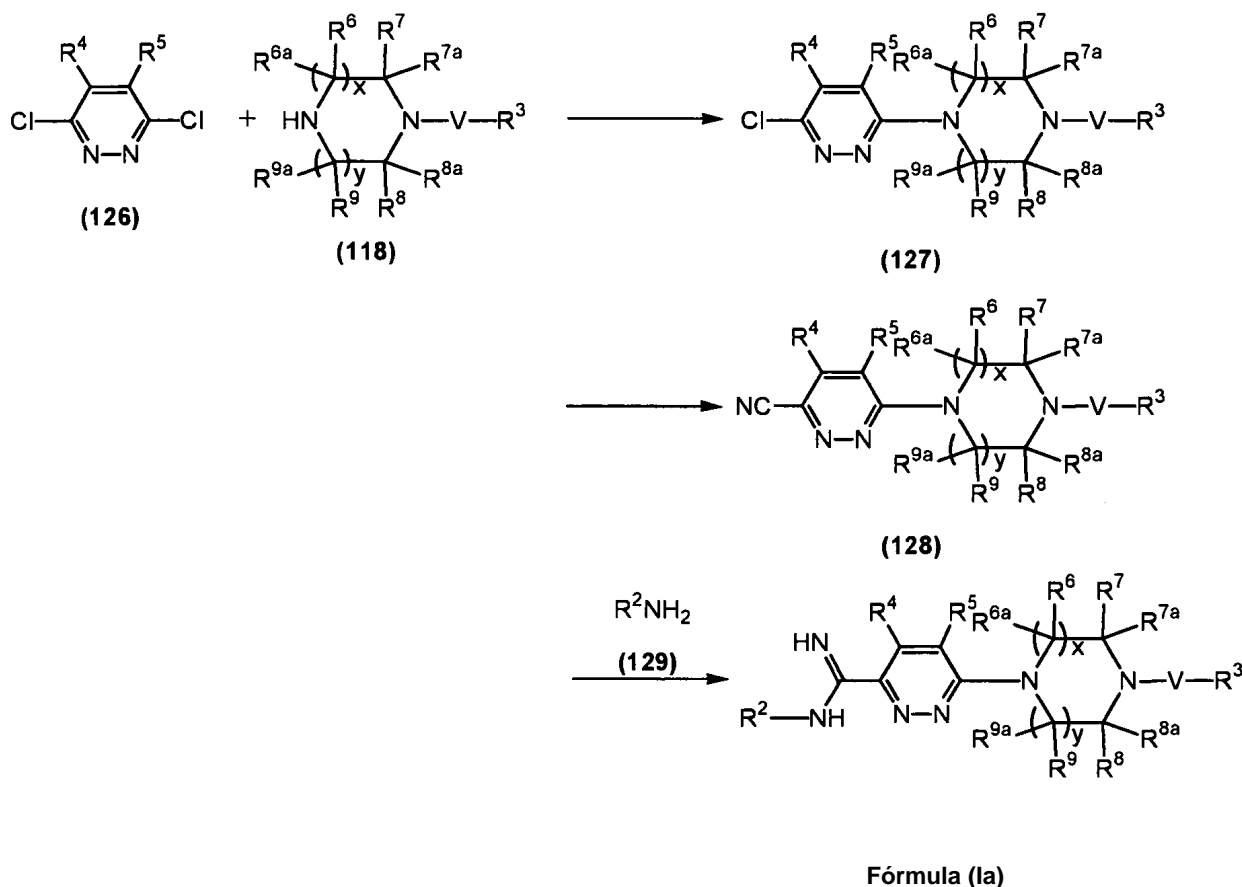
55 Los expertos en la técnica apreciarán también que, aunque tales derivados protegidos de compuestos de esta invención puede que no posean actividad farmacológica como tales, pueden ser administrados a un mamífero y,

posteriormente, metabolizarse en el organismo para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos. Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para preparar compuestos de esta invención. Se entiende que un experto en la técnica sería capaz de preparar estos compuestos por métodos similares o por métodos conocidos para un experto en la técnica. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o bien pueden ser sintetizados de acuerdo con fuentes conocidas para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o preparados tal como se describe en esta invención.

Salvo que específicamente se indique otra cosa en las siguientes descripciones, x, y, W, V, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a}, son tales como se han definido más arriba en el Compendio de la Invención para compuestos de fórmula (Ia). Además, también se pueden preparar compuestos de la invención por métodos similares a los descritos en el documento de prioridad, PCT/US2004/024658.

El compuesto de fórmula (Ia) de la invención en donde W es -N(H)C(=NH)- puede ser sintetizado siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 1.

ESQUEMA DE REACCION 1



Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar según métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción precedente como sigue:

Compuesto 127: Se calienta a 120°C durante 12 - 24 horas, bajo nitrógeno, una mezcla desgasificada de (118) (1 equivalente), (126) (1 equivalente), una base tal como K₂CO₃ (2 equivalentes), un ligando tal como, pero sin quedar limitado a éste, 8-hidroxiquinoleína, y CuI en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éste, DMSO. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se filtra. Tras purificar, se obtiene el compuesto de fórmula (127).

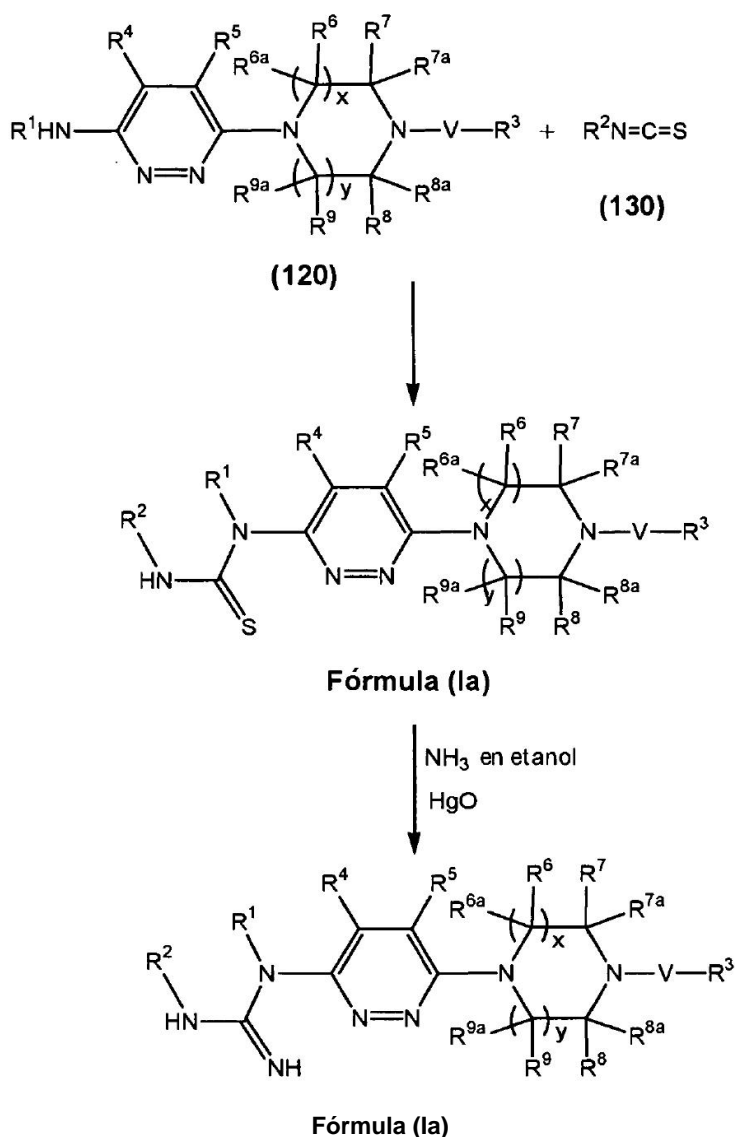
Compuesto 128: Se calienta a 120°C durante 12 - 24 horas, bajo nitrógeno, una mezcla desgasificada de (127) (1,2 equivalentes), un reactivo de cianuro tal como, pero sin quedar limitado a éste, Zn(CN)₂ (1 equivalente), un

ligando tal como, pero sin quedar limitado a éste, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) y un catalizador de paladio tal como, pero sin quedar limitado a éste, Pd₂dba₃ en una mezcla de disolventes tal como, pero sin quedar limitado a ésta, DMF y agua. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se filtra. Tras purificar, se obtiene el compuesto de fórmula (128).

- 5 **Compuesto de fórmula (1a):** Se añade un ácido de Lewis tal como, pero sin quedar limitado a éste, trimetilaluminio en un disolvente tal como benceno o tolueno (1 equivalente) a una disolución de (129) (1 equivalente) en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éste, 1,4-dioxano a temperatura reducida. Cuando se ha completado la adición se deja que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente, y se prosigue la agitación. Después se
10 añade compuesto de fórmula (128) (1,1 equivalentes) y se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 8 a 24 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente y se vierte en una suspensión de gel de sílice en cloroformo. La filtración y evaporación de disolventes proporciona el compuesto de fórmula (1a) como producto bruto, que se purifica mediante cristalización o cromatografía en columna.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (1a) de la invención en donde W es -N(R¹)C(=NH)N(H)- ó
15 -N(R¹)C(=S)N(H)- puede ser sintetizado siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 2.

ESQUEMA DE REACCION 2



- 20 Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente están disponibles comercialmente o bien pueden ser preparados según métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción precedente de la manera siguiente:

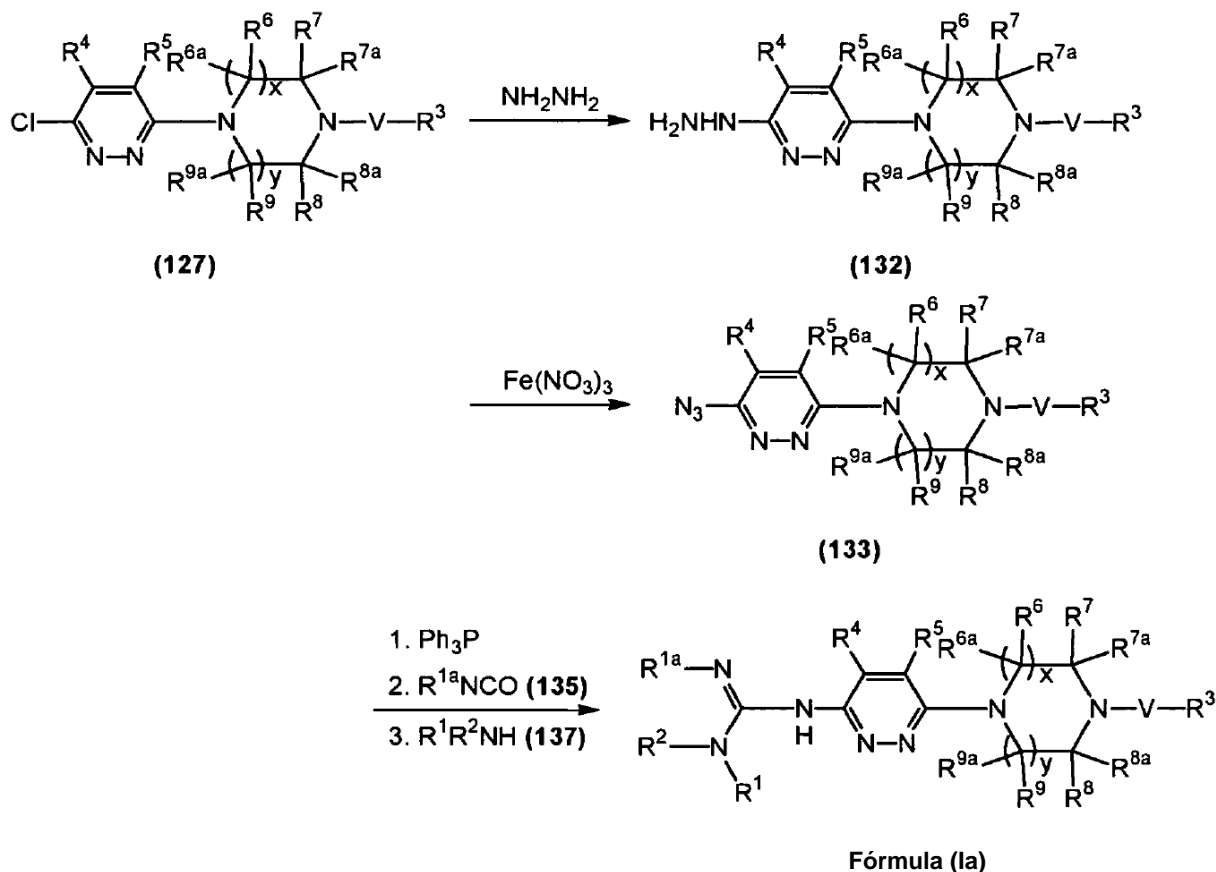
5 **Compuesto de fórmula (1a) en donde W es $-N(R^1)C(=S)N(H)-$:** Se agita durante 10 - 16 horas una mezcla de compuesto de fórmula (120) (1 equivalente), una base tal como, pero sin quedar limitado a ésta, trietilamina (1 equivalente), y el isotiocianato (130) (2 equivalentes), en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éstos, *N,N*-dimetilformamida o *N*-metil-2-pirrolidinona. Después se elimina a vacío el disolvente. Se disuelve el residuo en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éstos, diclorometano o acetato de etilo. Se lava con agua y con salmuera la solución resultante, se seca, y después se purifica mediante cromatografía flash, para proporcionar el compuesto de fórmula (1a).

10 **Compuestos de fórmula (1a) en donde W es $-N(R^1)C(=NH)N(H)-$:** Se añade óxido de mercurio e hidróxido amónico a una disolución agitada del compuesto de fórmula (1a) en donde W es $-N(R^1)C(=S)N(H)-$ en etanol, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 8 - 24 horas. Se diluye con acetato de etilo la mezcla resultante, y se filtra a través de un lecho de Celite. Después se seca el filtrado, se concentra, y se purifica mediante cromatografía en columna para proporcionar compuesto de fórmula (1a) en donde W es $-N(R^1)C(=NH)N(H)-$.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (1a) de la invención en donde W es $-N(R^1)C(=NR^{1a})N(H)-$ puede ser sintetizado siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 3.

15

ESQUEMA DE REACCION 3



20 Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente están disponibles comercialmente o bien pueden ser preparados según métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción precedente de la manera siguiente:

25 **Compuesto 132.** Se calienta a $90^\circ C$ durante 5 - 16 horas una mezcla del compuesto de fórmula (127) (1 equivalente) e hidrazina (5 equivalentes) en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éstos, *N,N*-dimetilformamida o *N*-metil-2-pirrolidinona. Después se elimina a vacío el disolvente. Se disuelve el residuo en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éstos, diclorometano o acetato de etilo. Se lava con agua y con salmuera la solución resultante, se seca, y después se purifica para proporcionar el compuesto de fórmula (132).

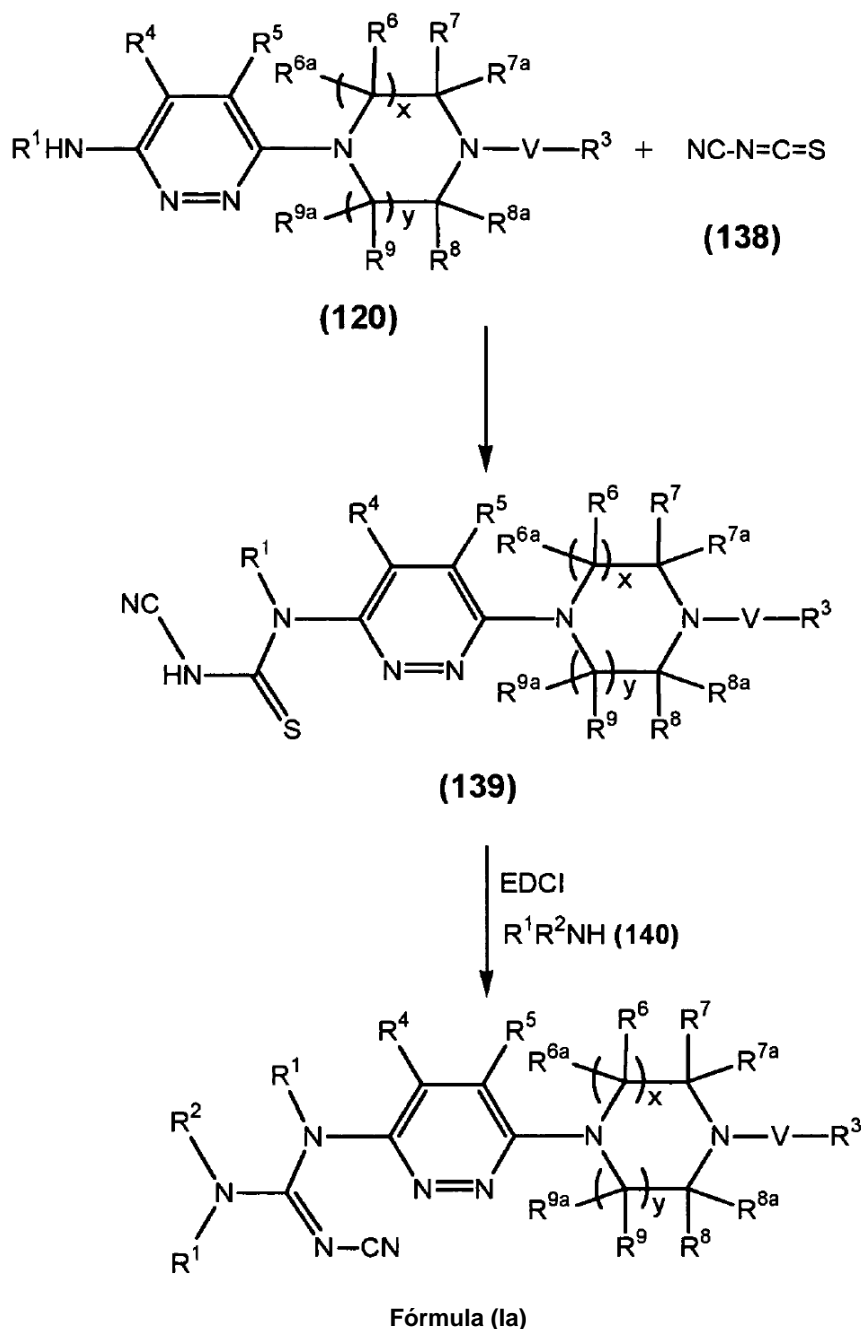
30 **Compuesto 133.** Se hace refluir durante 5 horas una mezcla del compuesto de fórmula (132) y $Fe_2(NO_3)_3$ en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éste, diclorometano. Se diluye con diclorometano la mezcla, se lava con agua y con salmuera la disolución resultante, se seca, y después se purifica para proporcionar el compuesto de fórmula (133).

5 **Compuesto de fórmula (Ia):** Se añade trifenilfosfina (1,2 equivalentes), a temperatura ambiente, a una disolución del compuesto de fórmula (133) (1 equivalente) en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éste, THF. Al cabo de 10 minutos se añade compuesto de isocianato (135) (1,2 equivalentes), y después se calienta la disolución a 70°C durante 12 - 24 horas. Se añade la amina (137) (2,0 equivalentes), y después se calienta la mezcla de nuevo a 70°C durante 1 - 4 horas. Se diluye con acetato de etilo la mezcla resultante, y se lava con agua y con salmuera la disolución resultante, se seca sobre sulfato sódico, y después se purifica mediante cromatografía flash para proporcionar el compuesto de fórmula (Ia) en donde W es -N(R¹)C(=NR^{1a})N(H)-.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) de la invención en donde W es -N(R¹)C(=N-CN)N(R¹)- puede ser sintetizado siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 4.

10

ESQUEMA DE REACCION 4



15 Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente están disponibles comercialmente o bien pueden ser preparados según métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción precedente de la manera siguiente:

Compuesto **139**. Se agita a 50-90°C durante 5 a 16 horas una mezcla del compuesto de fórmula **120** (1 equivalente), e isotiocianato de cianógeno (2 equivalentes) en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éstos, *N,N*-dimetilformamida o *N*-metil-2-pirrolidinona o THF. Después se elimina a vacío el disolvente. Se disuelve el residuo en un disolvente tal como, pero sin quedar limitado a éstos, diclorometano o acetato de etilo. Se lava con agua y con salmuera la disolución resultante, se seca, y después se purifica mediante cromatografía flash, para proporcionar el compuesto de fórmula (**139**).

Compuesto de fórmula (Ia). Una disolución agitada del compuesto (**139**) (1 equivalente) y compuesto de amino (140) (1,2 equivalentes) en *N,N*-dimetilformamida o *N*-metil-2-pirrolidinona se trata con ECDI (hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) (1,2 equivalentes), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 - 4 horas. Se diluye con acetato de etilo la mezcla resultante, y se lava con agua y con salmuera la disolución resultante, se seca sobre sulfato sódico, y después se purifica mediante cromatografía flash, para proporcionar el compuesto de fórmula (Ia) en donde W es $-N(R^1)C(=N-CN)N(R^1)-$.

Aunque cualquier experto en la técnica es capaz de preparar los compuestos de la invención de acuerdo con las técnicas generales descritas en lo que antecede, en otras partes de esta memoria descriptiva se proporcionan para mayor comodidad detalles más específicos acerca de las técnicas de síntesis para los compuestos de la invención. Como antes, todos los reactivos y condiciones de reacción empleados en la síntesis son conocidos por los expertos en la técnica y están disponibles de fuentes comerciales ordinarias.

Preparación 1

SINTESIS DE 2-CICLOPROPILETILAMINA

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (20,66 ml) a una suspensión vigorosamente agitada de hidruro de litio y aluminio (764,4 mmol) en 800 ml de éter etílico anhidro (40 ml) a 0°C durante un período de 2 horas, como mínimo. Se calentó hasta la temperatura ambiente la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora, y se añadió gota a gota una disolución de ciclopropilacetoniitrilo (246,5 mmol) en 100 ml de éter etílico anhidro. Se calentó a reflujo durante 2 horas la mezcla resultante, luego se enfrió a 0°C, y se inactivó cuidadosamente con hielo triturado. Se añadió una disolución de 38 g de NaOH en 350 ml de agua, y se decantó la capa orgánica separándola del precipitado de hidróxido de aluminio resultante. Se lavó a fondo el precipitado con éter etílico (3 x 600 ml). Se combinaron todos los extractos etéreos, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se separó por destilación el disolvente para proporcionar 172,5 mmol de 2-ciclopropiletilamina como un líquido incoloro (p. eb. ~ 100-108°C).

Rendimiento 70%.

Preparación 2

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

A. A una disolución agitada de 1-Boc-piperazina (1,96 g, 10,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (2,09 g, 10,0 mmol) en forma de una solución en diclorometano, en presencia de trietilamina (3 ml) a 0°C. Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas la mezcla resultante y después se inactivó con agua (25 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró en vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se utilizó para la reacción de la etapa siguiente sin más purificación.

B. Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una disolución del compuesto obtenido más arriba (10 mmol) en 50 ml de una mezcla 1:4 de ácido trifluoroacético y diclorometano. Después de concentrar en vacío, se disolvió en diclorometano (100 ml) el residuo y se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (10 ml), con agua y con NaCl saturado, y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona en forma de un aceite amarillo claro. Se convirtió este aceite en la sal de HCl mediante la adición de 10 ml de HCl 2 N en éter y 100 ml de éter anhidro a la disolución del compuesto en 10 ml de diclorometano. Se filtró el sólido blanco formado, y se secó para proporcionar la sal de HCl.

C. Se calentó a 150°C durante 24 horas una mezcla de 3-amino-6-cloropiridazina (0,648 g, 5,00 mmol) y la sal de HCl obtenida más arriba (7,5 mmol). A la mezcla de reacción se añadieron 10 ml de NaOH 1 N y 100 ml de diclorometano, y se extrajo dos veces la capa acuosa con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a sequedad. El compuesto bruto fue purificado mediante cromatografía flash para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Preparación 3

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

A. A una disolución de 1-bencilpiperazina (4,65 g, 4,58 ml, 26,4 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió diisopropiletilamina (4,65 g, 6,2 ml, 36,0 mmol) seguida de cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoilo (5,43 g, 3,63 ml, 23,9 mmol), a 0°C. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se

diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). Después de eliminar en vacío el disolvente, se obtuvo el producto (9,81 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite viscoso, que se utilizó para la reacción del paso siguiente sin más purificación.

- 5 B. Se diluyó en metanol (100 ml) el aceite viscoso, y se añadió Pd/C (981 mg). Se agitó la mezcla bajo H₂ durante 16 horas. Después de filtrar, se concentró a vacío el filtrado para proporcionar 6,98 g (94%) del producto.

Preparación 4

SINTESIS DE 2-AMINO-1-CICLOPROPILETANOL

- 10 A. A una mezcla agitada de ciclopropanocarboxialdehído (1,00 g, 14,3 mmol) y nitrometano (0,765 g, 14,3 mmol) en MeOH a 0°C se añadió gota a gota una disolución de NaOH (0,57 g) en agua. Se mantuvo la mezcla de reacción en agitación durante 1 hora y precipitó un sólido blanco. Después se añadió gota a gota a esta mezcla ácido acético glacial (0,807 ml). La capa orgánica se extrajo con éter (3 x 7 ml) y se secó sobre MgSO₄ para proporcionar 2-nitro-1-ciclopropiletanol, que se utilizó para la reacción del paso siguiente sin más purificación.

- 15 B. Se disolvió el compuesto nitro obtenido más arriba en 4 ml de éter seco, y después se añadió gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (0,997 g, 26,3 mmol) en éter seco (30 ml) a reflujo, en el transcurso de 1 hora. Se mantuvo el reflujo durante 2 horas más y después se añadió 2-propanol (9 ml), seguido de la adición de disolución saturada de NaCl (3 ml). Se agitó la mezcla durante otros 20 minutos y después se extrajo con una mezcla 2-propanol:éter (1:3). Después de eliminar los disolventes se obtuvo 2-amino-1-ciclopropiletanol, que se utilizó para la reacción del paso siguiente sin más purificación.

Preparación 5

SINTESIS DE PIPERAZIN-1-IL-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)METANONA

- 25 A. Se añadió gota a gota cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo a una disolución enfriada (0°C) y agitada de 1-Boc-piperazina (0,100 mol) y trietilamina (0,12 mol) en diclorometano (250 ml), en el transcurso de 15 minutos. Se agitó a temperatura ambiente la mezcla resultante durante 6 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla, y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) la fase acuosa, se lavó con agua y salmuera la fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró en vacío para proporcionar el producto con un rendimiento cuantitativo.

- 30 B. Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una disolución de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-carboxílico obtenido más arriba (10 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:4, 50 ml). Después de concentrar en vacío, se disolvió en diclorometano (100 ml) el residuo y se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado, con agua y con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona con 97% de rendimiento.

Preparación 6

SINTESIS DE ACIDO (E)-2-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBOXILICO

- 35 A. A una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (4,85 g, 22,0 mmol) en DMSO (20 ml), bajo nitrógeno y a 25-30°C, se añadió en porciones una dispersión de hidruro sódico en aceite mineral (0,88 g, 22 mmol). Cuando terminó el desprendimiento de hidrógeno (30 minutos), se añadió gota a gota una disolución de 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (3,36 g, 3 ml, 20 mmol) en DMSO (10 ml) de manera que la temperatura no superó 35°C. Se agitó la mezcla resultante a 25-30°C durante 30 minutos y luego a 55-60°C durante 1 hora. Se vertió la mezcla en 150 mL de disolución acuosa de cloruro amónico (4 g). Se extrajo con éter la disolución, y el extracto etéreo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un producto bruto.

- 45 B. A una disolución del producto bruto obtenido más arriba se añadieron tetrahidrofurano (75 ml), agua (38 ml) e hidróxido de litio (3,36 g, 80 mmol). Se agitó la mezcla y se calentó a 80°C durante 5,5 horas y después se evaporó para eliminar tetrahidrofurano. La capa acuosa se extrajo con hexanos (2 x 30 ml), se acidificó con HCl concentrado y después se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ la capa orgánica. La eliminación del disolvente proporcionó ácido 2-trifluorometilciclopropano-carboxílico (1,53 g).

Preparación 7

SINTESIS DE 3-CICLOPROPILPROPILAMINA

- 50 A. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (7,20 g, 37,8 mmol) a una disolución enfriada (a 0°C) de 2-ciclopropiletanol (4,00 g, 46,4 mmol) en piridina (10 ml) y diclorometano (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con éter (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua, con HCl al 10%, con agua y con salmuera, y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de eliminar disolvente se obtuvo éster 2-ciclopropiletílico de ácido tolueno-4-sulfónico (8,1 g, 89%), y se utilizó para la reacción del paso siguiente sin más purificación.

B. Se calentó a 90°C durante una noche una mezcla de éster 2-ciclopropiletílico de ácido tolueno-4-sulfónico (8,1 g, 33,7 mmol), cianuro de sodio (5,0 g, 102 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,5 g) en DMF (30 ml). Después se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con éter (200 ml), se lavó con agua y con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente se obtuvo 3-ciclopropilpropionitrilo (3,2 g, 99%).

C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (2,73 ml) a una disolución etérea, vigorosamente agitada, de hidruro de litio y aluminio (3,792 g, 99,43 mmol) en 40 ml de éter, a 0°C. Después se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de 3-ciclopropilpropionitrilo (3,085 g, 32,47 mmol) en éter (10 ml). Se calentó a reflujo durante 2 horas la mezcla resultante, después se enfrió hasta 0°C, y luego se inactivó lentamente con agua. Se añadió una disolución de NaOH (2 g en 18 ml de H₂O), y se decantó la fase orgánica separándola del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, que se lavó con éter (3 x 20 ml). Se combinaron todas las porciones etéreas, se separó por destilación el disolvente, y se obtuvo 3-ciclopropilpropilamina como un líquido de color amarillo claro (2,01 g, 62,5%).

Preparación 8

15 SINTESIS DE 3-CICLOBUTILPROPILAMINA

A. Se diluyó con tolueno (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) una disolución de trimetilfosfina en tolueno (1 M, 60 mL, 60 mmol), a 0°C y bajo nitrógeno. Después se añadió gota a gota yodoacetronitrilo (4,2 ml, 9,69 g, 58 mmol) mientras se agita vigorosamente, con lo que precipitó un sólido incoloro. Cuando hubo terminado la adición, se retiró el baño de hielo, y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 51 horas. Se filtró la mezcla, y el sólido se lavó con tolueno y se secó bajo presión reducida. La recristalización en acetronitrilo (37,5 ml) proporcionó el compuesto en forma de cristales incoloros (9,89 g, rendimiento: 70%).

B. Se añadieron propionitrilo (20 ml) y diisopropiletilamina (5,5 ml, 32 mmol) a una mezcla de ciclobutanometanol (0,861 g, 10 mmol) y yoduro de (cianometil)-trimetilfosfonio (6,20 g, 25,5 mmol), y se agitó la mezcla a 97°C durante 48 horas. Se añadió agua (1 ml, 55,5 mmol), y se continuó la agitación a 97°C durante otras 18 horas. Se añadieron agua (125 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml, 60 mmol), y se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron a presión atmosférica para proporcionar el producto (1,09 g).

C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3,15 ml, 60,05 mmol) a una disolución vigorosamente agitada de hidruro de litio y aluminio (4,35 g, 113,8 mmol) en 114 ml de éter etílico, a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora, y se añadió gota a gota una solución de ciclobutilpropionitrilo (1,09 g, 10 mmol) en 15 ml de éter. Se calentó a reflujo durante 2 horas la mezcla resultante, y después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se enfrió hasta 0°C la mezcla de reacción, y se inactivó lentamente con agua (12 ml). Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (5,89 g) en agua (52 ml), y se decantó la fase orgánica separándola del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, que se lavó con tres porciones de 50 ml de éter. Se combinaron todas las porciones etéreas, y se eliminó por destilación el disolvente para dejar 0,36 g (32%) de 2-ciclobutilpropilamina en forma de un líquido incoloro.

Preparación 9

SINTESIS DE 2,2-(DIMETILCICLOPROPIL)METILAMINA

Se añadió hidruro de litio y aluminio (7,77 g, 0,194 mmol) a una disolución de 2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (10,0 g, 88,3 mmol) en THF (200 ml) a 0°C. Se calentó a reflujo durante 5 horas la mezcla de reacción, después se enfrió a 0°C, se inactivó con agua, y se extrajo con éter dietílico. La capa de éter combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló para proporcionar el compuesto del título con 36% de rendimiento (3,2 g). p.eb. 94-96°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,68-2,53, 1,13, 1,03, 1,00, 0,70-0,61, 0,38-0,34, -0,02 - 0,05,

Las síntesis de compuestos de esta invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos, pero sin quedar limitadas a éstos.

Ejemplo 1

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

A una disolución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)metanona (1,30 g, 3,7 mmol) en ácido 2-amino-3-metilbutírico (60 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,5 g), seguida por monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,1 g) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2 ml). Se agitó durante 15 minutos la mezcla resultante y después se añadió ácido benciloixacético (1,2 ml). Después de agitar durante 2 horas, se lavó la mezcla de reacción con HCl al 10%, con NaOH 1 N y con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró en vacío para proporcionar la amida final en forma de un polvo blanco de sal de HCl (48% de rendimiento). ¹H RMN

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53, 8,50, 8,12, 7,84, 7,76, 7,68, 7,62, 7,54, 3,90, 3,36, 3,25, 2,20, 0,98. MS (ES+) m/z 451,2 (M+1).

Ejemplo 2

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

A una disolución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (100 mg, 0,285 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió cloroformiato de *n*-butilo (0,285 mmol) en presencia de trietilamina (0,313 mmol), a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas y después se inactivó con agua (10 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró en vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,095 g, 74% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10, 7,73, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 4,19, 3,96-4,02, 3,89-3,95, 3,61-3,66, 3,52-3,56, 3,32, 1,64-1,70, 1,38-1,46, 0,95,

Ejemplo 2.1

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

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, y haciendo sólo las variaciones requeridas para utilizar cloroformiato de propilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (72% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10, 7,73, 7,62, 7,55, 7,37, 7,04, 4,14, 3,96-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,66, 3,52-3,56, 3,32, 1,66-1,75, 0,98. MS (ES+) m/z 438 (M+1).

Ejemplo 2.2

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

25 Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, y haciendo sólo las variaciones requeridas para utilizar cloroformiato de 2-metilpropilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (47% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,09, 7,73, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 3,96, 3,95-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,65, 3,52-3,56, 3,32, 1,94-2,04, 0,96. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ejemplo 2.3

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

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, y haciendo sólo las variaciones requeridas para utilizar cloroformiato de etilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (35% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30, 7,82-7,85, 7,76, 7,67, 7,52, 7,37, 4,15, 3,15-3,85, 1,10. MS (ES+) m/z 424 (M+1),

Ejemplo 3

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

40 Se añadió cloroformiato de triclorometilo (112,7 mg, 0,57 mmol) a una disolución de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (200 mg, 0,57 mmol) en 10 mL de dioxano, y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadieron 3,3-dimetilbutan-1-ol (175,5 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (57,6 mg, 0,57 mmol), y se elevó la temperatura a 80°C. Se agitó la mezcla durante 3 horas bajo N₂, y luego se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano (100 ml), y se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml), con disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml) y finalmente con salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, y después se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:2). El producto se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 11% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38, 7,89, 7,83, 7,77, 7,67, 7,54, 7,47, 4,14, 3,10-3,90, 1,55, 0,95.

Ejemplo 3.1

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

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, y haciendo sólo las variaciones requeridas para utilizar 2-ciclopropil-etanol en lugar de 3,3-dimetilbutan-1-ol para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,3% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,11, 7,73, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 4,25, 3,95-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,65, 3,52-3,56, 3,32, 1,58, 0,71-0,80, 0,44-0,50, 0,05-0,013. MS (ES +) *m/z* 464 (M+1).

Ejemplo 4

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DE ESTEAROIL-CoA DESATURASA POR UN COMPUESTO DE PRUEBA UTILIZANDO MICROSOMAS HEPÁTICOS DE RATÓN.

La identificación de compuestos de la invención como inhibidores de SCD se llevó a cabo fácilmente utilizando el procedimiento de ensayo enzimático y microsomal para SCD descrito en Brownlie et al., solicitud de patente PCT publicada, WO 01/62954.

Preparación de microsomas hepáticos de ratón:

Se sacrificaron por desangrado ratones ICR machos, mantenidos con una dieta de alto contenido de carbohidratos, baja en grasas, bajo anestesia ligera con halotano (15% en aceite mineral) durante períodos de alta actividad enzimática. Se enjuagaron inmediatamente los hígados con disolución de NaCl al 0,9% fría, se pesaron y se trocearon con tijeras. Todos los procedimientos se llevaron a cabo a 4°C a menos que se especifique lo contrario. Se homogeneizaron los hígados (1:3 peso/volumen) en una disolución que contenía sacarosa 0,25 M, tampón de fosfato potásico (pH 7,0) 62 mM, KCl 0,15 M, *N*-acetilcisteína 1,5 mM, MgCl₂ 5 mM y EDTA 0,1 mM, aplicando 4 golpes de un homogeneizador de tejidos Potter-Elvehjem. Se centrifugó a 10.400 x g durante 20 minutos el homogeneizado, para eliminar mitocondrias y restos celulares. Se filtró el sobrenadante a través de un lienzo de 3 capas y se centrifugó a 105.000 x g durante 60 minutos. Se resuspendió suavemente el sedimento microsomal en la misma disolución de homogeneización con un pequeño homogeneizador de vidrio/teflón, y se conservó a -70°C. Se verificó enzimáticamente la ausencia de contaminación con mitocondrias. Se midió la concentración de proteína utilizando como patrón albúmina sérica de bovino.

Incubación de microsomas hepáticos de ratón con compuestos de prueba:

Se inician las reacciones mediante la adición de 2 mg de proteína microsomal a tubos pre-incubados que contienen 0,20 µCi del ácido graso sustrato (ácido 1-¹⁴C palmítico) a una concentración final de 33,3 µM en 1,5 ml de disolución de homogeneización, que contiene NaF 42 mM, niacinamida 0,33 mM, ATP 1,6 mM, NADH 1,0 mM, coenzima A 0,1 mM y una concentración 10 µM de compuesto de prueba. Se agitan vigorosamente los tubos por remolino y después de 15 minutos de incubación en un baño de agua (a 37°C) con agitación por sacudidas, se detienen las reacciones y se analizan los ácidos grasos.

Los ácidos grasos se analizan de la manera siguiente: se saponifica la mezcla de reacción con KOH al 10% para obtener ácidos grasos libres que son metilados por completo utilizando BF₃ en metanol. Se analizan los ésteres metílicos de ácidos grasos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un cromatógrafo Hewlett Packard 1090, Serie II, equipado con un detector de matriz de diodos fijado en 205 nm, un detector de radioisótopos (Modelo 171, Beckman, CA) con un cartucho de centelleo sólido (eficiencia del 97% para la detección de ¹⁴C) y una columna Beckman ODS (C-18) en fase inversa (250 mm x 4,6 mm de diámetro interno; tamaño de partícula 5 µm) unida a una precolumna con un inserto µBondapak C-18 (Beckman). Los ésteres metílicos de ácidos grasos son separados isocráticamente con acetonitrilo/agua (95:5 volumen:volumen) con un caudal de 1 ml/minuto, y se identifican por comparación con patrones auténticos. Como alternativa, se pueden analizar los ésteres metílicos de ácidos grasos mediante cromatografía gaseosa (GC) en columna capilar o mediante cromatografía en capa fina (TLC).

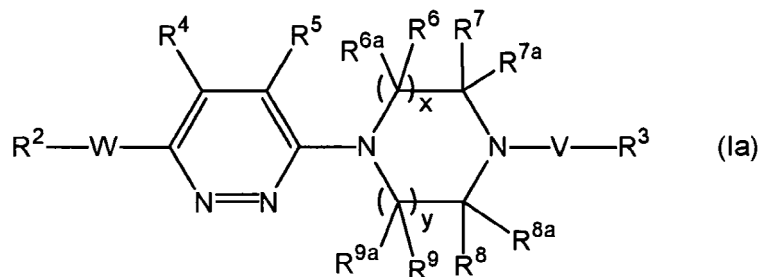
Los expertos en la técnica son conscientes de diversas modificaciones en este ensayo que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de estearoil-CoA desaturasa en microsomas por parte de compuestos de prueba.

Compuestos representativos de la invención han mostrado actividad como inhibidores de SCD cuando han sido probados en este ensayo. La actividad se define en términos de porcentaje de actividad de enzima SCD remanente a la concentración deseada del compuesto de prueba.

De lo que precede se apreciará que, aunque en la presente memoria se han descrito realizaciones específicas de la invención con fines ilustrativos, pueden realizarse diversas modificaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Un método *in vitro* para inhibir la actividad de estearoil-CoA desaturasa humana (hSCD) que comprende poner en contacto una fuente de hSCD con un compuesto de fórmula (Ia)



5 en donde:

x e y valen cada uno, de manera independiente, 1, 2 ó 3;

W es $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{S}(\text{O})_p-$ (en donde p vale 1), $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^1)-$ (en donde p vale 1 ó 2), $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{=NR}^{1a})\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{=NR}^{1a})-$ ó $-\text{C}(\text{=NR}^{1a})\text{N}(\text{R}^1)-$;

10 V es $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{S}(\text{O})_t-$ (en donde t vale 0, 1 ó 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^1)-$ (en donde p vale 1 ó 2), $-\text{C}(\text{R}^{10})\text{H}-$ ó $-\text{C}(\text{=NR}^{1a})-$;

cada R^1 está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en metoxi e hidroxilo;

15 R^{1a} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, $-\text{OR}^1$, ciano, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;

R^2 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxilalquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} , y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

20 o bien R^2 es una estructura multianular que tiene de 2 a 4 anillos en donde los anillos están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{19} y heteroarilo C_1-C_{12} , y en donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

25 R^3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxilalquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo C_6-C_{19} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o bien R^3 es una estructura multianular que tiene de 2 a 4 anillos en donde los anillos están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , arilo C_6-C_{19} y heteroarilo C_1-C_{12} , y en donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

30 R^4 y R^5 están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro ó $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

35 o bien R^6 y R^{6a} juntos, o bien R^7 y R^{7a} juntos, o bien R^8 y R^{8a} juntos, o bien R^9 y R^{9a} juntos son un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-\text{C}(\text{O})-$, R^7 y R^{7a} juntos o bien R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

40 o bien uno de R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} , junto con uno de R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente de alquileo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

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

cada R^{12} está seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

en donde cada uno de alquilo C₁-C₆, alquilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₁₂, y cada parte alquímica de cada hidroxialquilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2), en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, (sin sustituir o sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

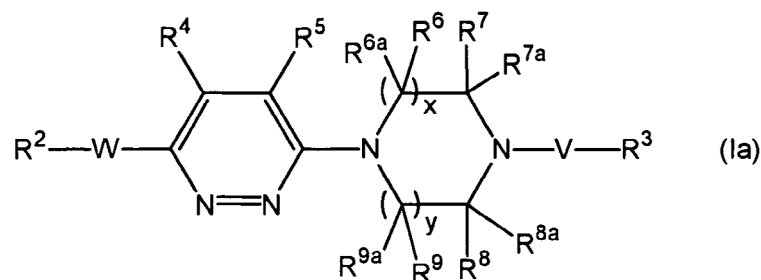
en donde cada alqueno C₂-C₁₂ y cada parte alquénica de cada hidroxialqueno C₂-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalqueno C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

en donde cada cicloalquilo C₃-C₁₂, cada parte cicloalquímica de cada cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada arilo C₆-C₁₉ y cada parte arílica de cada aralquilo C₇-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R¹⁵ es, de manera independiente, un enlace directo o bien un alqueno C₁-C₁₂ o cadena de alqueno C₂-C₁₂ lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

en donde cada heterociclilo C₃-C₁₂, cada parte heterociclífica de cada heterociclilalquilo C₃-C₁₂, cada heteroarilo C₁-C₁₂ y cada parte heteroarílica de cada heteroarilalquilo C₃-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, oxo, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R¹⁵ es, de manera independiente, un enlace directo o un alqueno C₁-C₁₂ o cadena de alqueno C₂-C₁₂ lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una de sus composiciones farmacéuticas.

2.- Un compuesto de fórmula (Ia)



en donde:

x e y valen cada uno, de manera independiente, 1, 2 ó 3;

5 W es $-\text{OC(O)N(R}^1\text{)}-$, $-\text{N(R}^1\text{)S(O)}_p-$ (en donde p vale 1), $-\text{S(O)}_p\text{N(R}^1\text{)}-$ (en donde p vale 1 ó 2), $-\text{OS(O)}_2\text{N(R}^1\text{)}-$, $-\text{N(R}^1\text{)C(O)O-}$, $-\text{N(R}^1\text{)C(=NR}^{1a}\text{)N(R}^1\text{)}-$, $-\text{N(R}^1\text{)C(=S)N(R}^1\text{)}-$, $-\text{N(R}^1\text{)C(=NR}^{1a}\text{)-}$, ó $-\text{C(=NR}^{1a}\text{)N(R}^1\text{)-}$;

V es $-\text{C(O)-}$, $-\text{C(O)O-}$, $-\text{C(S)-}$, $-\text{C(O)N(R}^1\text{)-}$, $-\text{S(O)}_t-$ (en donde t vale 0, 1 ó 2), $-\text{S(O)}_p\text{N(R}^1\text{)-}$ (en donde p vale 1 ó 2), $-\text{C(R}^{10}\text{)H-}$ ó $-\text{C(=NR}^{1a}\text{)-}$;

10 cada R^1 está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en metoxi e hidroxilo;

R^{1a} está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, $-\text{OR}^1$, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y cicloalquilalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$;

15 R^2 está seleccionado del grupo consistente en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, hidroxialquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, hidroxialqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alcoxialquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$, aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, y heteroarilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$;

20 o bien R^2 es una estructura multianular que tiene de 2 a 4 anillos en donde los anillos están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$ y heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, y en donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^3 está seleccionado del grupo consistente en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, hidroxialquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, hidroxialqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alcoxialquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$, aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ y heteroarilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$;

25 o bien R^3 es una estructura multianular que tiene de 2 a 4 anillos en donde los anillos están seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$ y heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, y en donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^4 y R^5 están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro ó $-\text{N(R}^{12}\text{)}_2$;

30 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

35 o bien R^6 y R^{6a} juntos, o bien R^7 y R^{7a} juntos, o bien R^8 y R^{8a} juntos, o bien R^9 y R^{9a} juntos son un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-\text{C(O)-}$, R^7 y R^{7a} juntos o bien R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

o bien uno de R^6 , R^{6a} , R^7 y R^{7a} , junto con uno de R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} forman un puente de alqueno, mientras que los restantes R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^{10} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

40 cada R^{12} está seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

en donde cada uno de alquilo C₁-C₆, alquilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₁₂, y cada parte alquímica de cada hidroxialquilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2), en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, (sin sustituir o sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo C₇-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

en donde cada alqueno C₂-C₁₂ y cada parte alquénica de cada hidroxialqueno C₂-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalqueno C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

en donde cada cicloalquilo C₃-C₁₂, cada parte cicloalquímica de cada cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, cada arilo C₆-C₁₉ y cada parte arílica de cada aralquilo C₇-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R¹⁵ es, de manera independiente, un enlace directo o bien un alqueno C₁-C₁₂ o cadena de alqueno C₂-C₁₂ lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

en donde cada heterocicililo C₃-C₁₂, cada parte heterocicilílica de cada heterocicilalquilo C₃-C₁₂, cada heteroarilo C₁-C₁₂ y cada parte heteroarílica de cada heteroarilalquilo C₃-C₁₂ está sin sustituir o bien está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, oxo, tióxido, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en donde t vale de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en donde t vale de 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en donde t vale de 1 a 2) en donde cada R¹⁴ es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, oxo, tióxido, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R¹⁵ es, de manera independiente, un enlace directo o un alqueno C₁-C₁₂ o cadena de alqueno C₂-C₁₂ lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, oxo, tióxido, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₂, heterocicililo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ ó heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y en donde cada uno de los sustituyentes precedentes está sin sustituir;

uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una de sus composiciones farmacéuticas.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde W es -N(R¹)C(=NR^{1a})-.

4. El compuesto según la reivindicación 2, en donde W es -N(R¹)C(=NR^{1a})N(R¹)- ó -N(R¹)C(=S)N(R¹)-.

5. El compuesto según la reivindicación 2 para el tratamiento de una enfermedad o afección en donde interviene esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el mamífero es un ser humano.
 7. El compuesto según la reivindicación 5, en donde la enfermedad o afección está seleccionada del grupo consistente en diabetes tipo II, tolerancia disminuida a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, dislipidemia, acné y síndrome metabólico, y cualquiera de sus combinaciones.
- 5
8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde la enfermedad o afección es diabetes tipo II.
 9. El compuesto según la reivindicación 7, en donde la enfermedad o afección es obesidad.
 10. El compuesto según la reivindicación 7, en donde la enfermedad o afección es síndrome metabólico.
 11. El compuesto según la reivindicación 7, en donde la enfermedad o afección es hígado graso.
- 10
12. El compuesto según la reivindicación 7, en donde la enfermedad o afección es esteatohepatitis no alcohólica.
 13. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 2.