

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 353**

51 Int. Cl.:
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04779555 .4**
96 Fecha de presentación: **29.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1651616**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

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

30 Prioridad:
30.07.2003 US 491116 P
30.07.2003 US 491095 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.08.2012

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

72 Inventor/es:
GSCHWEND, Heinz W.;
KODUMURU, Vishnumurthy;
LIU, Shifeng y
KAMBOJ, Rajender

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 353 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, de manera general, al campo de los inhibidores de estearoil-CoA desaturasa, tales como derivados de piridazina, y a usos para tales compuestos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, que incluyen las mediadas por enzimas estearoil-CoA desaturasas (SCD), preferiblemente SCD1, especialmente enfermedades relacionadas con niveles de lípidos elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

20 Se han clonado varios genes SCD de mamíferos. Por ejemplo, se han clonado dos genes de rata (SCD1, SCD2) y se han aislado cuatro genes SCD del ratón (SCD1, 2, 3 y 4). Aunque el papel bioquímico básico de la SCD se conoce en las ratas y ratones desde los años 70 (Jeffcoat, R. et al., Elsevier Science (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, R.J., Lipids (1993), Vol. 28, N° 4, pp. 285-290), sólo recientemente ha sido implicada directamente en procesos de enfermedad humanos.

25 En los seres humanos se ha caracterizado un único gen SCD, el SCD1. El SCD1 se describe en Brownlie et al., solicitud de patente PCT publicada WO 01/62954, la descripción de la cual se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad. Recientemente se ha identificado una segunda isoforma de SCD humana, y como posee poca homología de secuencias a isoformas alternadas de ratón o rata, se ha llamado SCD5 humana o hSCD5 (solicitud de patente PCT publicada WO 02/26944, incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad).

30 Hasta la fecha, no se conoce ningún compuesto de tipo fármaco, de molécula pequeña, que inhiba o module específicamente la actividad de la SCD. Se han usado históricamente ciertos hidrocarburos de cadena larga para estudiar la actividad de la SCD. Los ejemplos conocidos incluyen ácidos tia-grasos, ácidos grasos ciclopropenoides, y ciertos isómeros de ácido linoleico conjugado. Específicamente, se cree que el ácido linoleico conjugado cis-12, trans-10 inhibe la actividad de la enzima SCD y reduce la abundancia de mRNA de SCD1, mientras que el ácido linoleico conjugado cis-9, trans-11 no. También se sabe que los ácidos grasos ciclopropenoides, tales como los encontrados en las semillas de esterculia y algodón, inhiben la actividad de la SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil)octanoico) y el ácido malvático (ácido 7-(2-octilciclopropenil)heptanoico) son derivados C18 y C16 de los ácidos grasos de esterculoilo y malvaloilo, respectivamente, que tienen anillos de ciclopropeno en su posición C9-C10. Se cree que estos agentes inhiben la actividad enzimática de la SCD por interacción directa con la enzima, inhibiendo así la desaturación de delta-9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad de la SCD incluyen ácidos tia-grasos, tales como ácido 9-tiaesteárico (también llamado ácido 8-noniltiooctanoico) y otros ácidos grasos con un resto sulfoxi.

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

45 La ausencia de inhibidores de molécula pequeña de la actividad de la enzima SCD es una importante decepción científica y médica, porque hay ahora una convincente evidencia de que la actividad de la SCD está implicada directamente en procesos de enfermedad humanos comunes: Véase, p.ej., Attie, A.D. et al., "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", J. Lipid Res. (2002), Vol. 43, N° 11, pp. 1899-907; Cohen, P. et al., "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", Science (2002), Vol. 297, N° 5579, pp. 240-3, Ntambi, J.M. et al., "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2002), Vol. 99, N° 7, pp. 11482-6.

55 La presente invención resuelve este problema presentando nuevas clases de compuestos que son útiles en la modulación de la actividad de la SCD y la regulación de los niveles de lípidos, especialmente niveles de lípidos en plasma, y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por SCD tales como enfermedades

relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de los lípidos, especialmente enfermedades relacionadas con niveles de lípidos elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares.

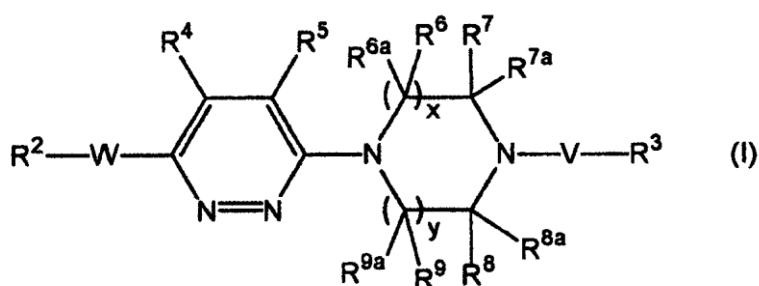
Bibliografía relacionada

5 Las solicitudes de patente internacionales PCT publicadas, WO 03/075929, WO 03/076400 y WO 03/076401, describen compuestos que tienen actividad inhibitoria enzimática de la histona desacetilasa.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona derivados de piridazina que modulan la actividad de la esteroil-CoA desaturasa. También engloba métodos de uso de tales derivados para modular la actividad de la esteroil-CoA desaturasa, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados.

10 Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la esteroil-CoA desaturasa humana (hSCD) que comprenden poner en contacto una fuente de hSCD con un compuesto de fórmula (I):



en la que:

15 x e y son cada uno 1;

W es -O-;

V es -C(O)-;

R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; o

20 R² es alquilo C₁-C₁₂ o alqueno C₂-C₁₂, o

R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂;

25 R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₉;

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno;

o

30 x e y son cada uno 1;

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

V es -C(O)-;

R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; o

35 R² es alquilo C₁-C₁₂ o alqueno C₂-C₁₂;

R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -

OC(O)R^{12} , $-\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12})_2$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ y heteroaril- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$ o aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{19}$;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

5 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno;

o

x e y son cada uno 1;

W es $-\text{N(R}^1)-$, donde R^1 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

V es $-\text{C(O)-}$;

10 R^2 es aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, trihaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y trihaloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; o

R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$;

15 R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, trihaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, trihaloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sulfonilo, $-\text{N(R}^{12})_2$, $-\text{OC(O)R}^{12}$, $-\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12})_2$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ y heteroaril- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$ o aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{19}$;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno;

20 o

x e y son cada uno 1;

W es $-\text{N(R}^1)\text{S(O)}_2-$, donde R^1 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

V es $-\text{C(O)-}$;

25 R^2 es aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, trihaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y trihaloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; o

R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$;

30 R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, trihaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, trihaloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sulfonilo, $-\text{N(R}^{12})_2$, $-\text{OC(O)R}^{12}$, $-\text{C(O)OR}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12})_2$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ y heteroaril- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$ o aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{19}$;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno;

35 en donde cada uno de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, trihaloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ y trihaloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ es no sustituido o sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, halo, haloalqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, ciano, nitro, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC(O)-R}^{14}$, $-\text{N(R}^{14})_2$, $-\text{C(O)R}^{14}$, $-\text{C(O)OR}^{14}$, $-\text{C(O)N(R}^{14})_2$, $-\text{N(R}^{14})\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{N(R}^{14})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{14})\text{S(O)}_t\text{OR}^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-\text{S(O)}_t\text{OR}^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-\text{S(O)}_t\text{R}^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-\text{S(O)}_t\text{N(R}^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$ (no sustituido o sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{19}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ o heteroarilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$; y cada R^{16} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$, aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{19}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ o heteroarilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

45 en donde alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ es no sustituido o sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, halo, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, haloalqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, ciano, nitro, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$, aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{19}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, heteroarilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC(O)-R}^{14}$, $-\text{N(R}^{14})_2$, $-\text{C(O)R}^{14}$, $-\text{C(O)OR}^{14}$, $-\text{C(O)N(R}^{14})_2$, $-\text{N(R}^{14})\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{N(R}^{14})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{14})\text{S(O)}_t\text{OR}^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-\text{S(O)}_t\text{OR}^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-\text{S(O)}_t\text{R}^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-\text{S(O)}_t\text{N(R}^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{19}$, aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{19}$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heterociclilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ o heteroarilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

diagnosticar una enfermedad o afección relacionada con la actividad biológica de la SCD, tales como las enfermedades que engloban trastornos cardiovasculares y/o síndrome metabólico (incluyendo dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad).

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención expuestos anteriormente, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto 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 de los lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un nivel de lípidos elevado, tal como triglicéridos o colesterol en plasma elevados, antes de la administración de dicho compuesto, y dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

- 15 Ciertos grupos químicos nombrados en la presente memoria están precedidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se van a encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C₇-C₁₂ describe un grupo alquilo, definido más adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ describe un grupo cicloalquilalquilo, definido más adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que puedan existir en sustituyentes del grupo descrito.

20 Por consiguiente, como se emplea en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique de otro modo, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Metoxi" se refiere al radical -OCH₃.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

- 25 "Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF₃.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

- 30 "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, p.ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y similares. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: halo, ciano, nitro, -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)_t)OR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y

- 35 cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido a menos que se indique lo contrario.

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

"Alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente que contiene uno a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

- 45 "Alquilo C₁-C₁₂" se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. El radical alquilo C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente que contiene dos a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₂-C₆ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

- 50 "Alquilo C₃-C₆" se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente que contiene tres a seis átomos de carbono. El radical alquilo C₃-C₆ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

“Alquilo C₃-C₁₂” se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. El radical alquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

“Alquilo C₆-C₁₂” se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente que contiene seis a doce átomos de carbono. El radical alquilo C₆-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

5 “Alquilo C₇-C₁₂” se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente que contiene siete a doce átomos de carbono. El radical alquilo C₇-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

10 “Alquenilo” se refiere a un grupo radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, p.ej., etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: halo, ciano, nitro, -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)_tOR¹⁶) (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, 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 anteriores es no sustituido.

“Alquenilo C₃-C₁₂” se refiere a un radical alquenilo como se define anteriormente que contiene tres a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquenilo.

20 “Alquenilo C₂-C₁₂” se refiere a un radical alquenilo como se define anteriormente que contiene dos a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

25 “Alquilenilo” y “cadena de alquilenilo” se refieren a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada, que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, que tiene preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, p.ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. La cadena de alquilenilo puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical mediante un carbono dentro de la cadena y al grupo radical mediante un carbono dentro de la cadena o mediante cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena.

30 “Alquenileno” y “cadena de alquenileno” se refieren a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada, que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, p.ej., etenileno, propenileno, *n*-butenileno, y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula mediante un enlace simple y al grupo radical mediante un doble enlace o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser mediante un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena.

35 “Puente de alquilenilo” se refiere a un puente hidrocarbonado divalente lineal o ramificado, que enlaza dos carbonos diferentes de la misma estructura anular, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, que tiene preferiblemente de uno a ocho carbonos, p.ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. El puente de alquilenilo puede enlazar cualesquiera dos carbonos dentro de la estructura anular.

40 “Alcoxi” se refiere a un radical de la fórmula -OR_a, donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente. La parte alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un radical alquilo.

45 “Alcoxi C₁-C₆” se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene uno a seis átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un radical alquilo.

“Alcoxi C₁-C₁₂” se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un radical alquilo.

50 “Alcoxi C₃-C₁₂” se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un radical alquilo.

55 “Alcoxialquilo” se refiere a un radical de la fórmula -R_a-O-R_a, donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en ambos radicales alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

“Alcoxilalquilo C₂-C₁₂” se refiere a un radical alcoxilalquilo como se definió anteriormente que contiene dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxilalquilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

5 “Alcoxilalquilo C₃” se refiere a un radical alcoxilalquilo como se definió anteriormente que contiene tres átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxilalquilo C₃ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

“Alcoxilalquilo C₃-C₁₂” se refiere a un radical alcoxilalquilo como se definió anteriormente que contiene tres a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxilalquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

10 “Alquilsulfonilo” se refiere a un radical de la fórmula -S(O)₂-R_a, donde R_a es un grupo alquilo como se definió anteriormente. La parte alquilo del radical alquilsulfonilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

15 “Alquil-C₁-C₆-sulfonilo” se refiere a un radical alquilsulfonilo como se definió anteriormente que tiene uno a seis átomos de carbono. El grupo alquil-C₁-C₆-sulfonilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo alquilsulfonilo.

20 “Ariilo” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado aromático monocíclico o multicíclico que consiste sólo en hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, donde el sistema anular puede estar parcialmente o totalmente saturado. Los grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término “ariilo” o el prefijo “ar-” (tal como en “aralquilo”) pretende incluir radicales ariilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 a 2), y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

30 “Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_b, donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales ariilo como se definieron anteriormente, p.ej., bencilo, difenilmetilo y similares. La parte ariilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

35 “Aralquilo C₇-C₁₂” se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte ariilo del radical aralquilo C₇-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del radical aralquilo C₇-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

40 “Aralquilo C₇-C₁₉” se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene siete a diecinueve átomos de carbono. La parte ariilo del radical aralquilo C₇-C₁₉ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del radical aralquilo C₇-C₁₉ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

45 “Aralquilo C₁₃-C₁₉” se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene trece a diecinueve átomos de carbono. La parte ariilo del radical aralquilo C₁₃-C₁₉ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del radical aralquilo C₁₃-C₁₉ puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

50 “Aralquenilo” se refiere a un radical de la fórmula -R_cR_b, donde R_c es un radical alquenilo como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales ariilo como se definieron anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente. La parte ariilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquenilo.

“Ariiloxi” se refiere a un radical de la fórmula -OR_b, donde R_b es un grupo ariilo como se definió anteriormente. La parte ariilo del radical ariiloxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente.

“Ariil-alquilo C₁-C₆” se refiere a un radical de la fórmula -R_n-R_i, donde R_n es un radical alquilo no ramificado que tiene uno a seis carbonos y R_i es un grupo ariilo unido al carbono terminal del radical alquilo.

55 “Cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o bicíclico no aromático estable, que consiste

únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a quince átomos de carbono, que tiene preferiblemente de tres a doce átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula por un enlace simple, p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y similares. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" pretende incluir radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueniлено lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

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

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

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

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

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

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definieron anteriormente, p.ej., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y similares. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Haloalqueniło" se refiere a un radical alqueniło, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definieron anteriormente, p.ej., 2-bromoetenilo, 3-bromoprop-1-enilo, y similares. La parte alqueniło del radical haloalqueniło puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical anular no aromático estable de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste 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 condensados o formando puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniło, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueniło lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alqueniło, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

"Heterociclilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce carbonos. El radical heterociclilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un

grupo heterociclilo.

“Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$, donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

“Heterociclilalquilo C₃-C₁₂” se refiere a un radical heterociclilalquilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce carbonos. El radical heterociclilalquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

“Heteroarilo” se refiere a un radical anular aromático de 5 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste 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 condensados o formando puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heteroarilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indonililo, isoindolinilo, indolicinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término “heteroarilo” pretende incluir radicales heteroarilo como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

“Heteroarilo C₁-C₁₂” se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que tiene uno a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilo C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

“Heteroarilo C₅-C₁₂” se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que tiene cinco a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilo C₅-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_f$, donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

“Heteroarilalquilo C₃-C₁₂” se refiere a un radical heteroarilalquilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce átomos de carbono. El grupo heteroarilalquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo heteroarilalquilo.

“Heteroarilcicloalquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_f$, donde R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo cicloalquilo. La parte heteroarilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

“Heteroarilalquenilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$, donde R_b es un radical alquenilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquenilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquenilo.

“Hidroxiálquilo” se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OH$, donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquilo en cualquier carbono dentro del radical alquilo. La parte alquilo del grupo hidroxiálquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

5 “Hidroxiálquilo C_2-C_{12} ” se refiere a un radical hidroxiálquilo como se definió anteriormente que tiene dos a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroxiálquilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

10 “Hidroxiálquilo C_3-C_{12} ” se refiere a un radical hidroxiálquilo como se definió anteriormente que tiene tres a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroxiálquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

“Hidroxiálquilo C_7-C_{12} ” se refiere a un radical hidroxiálquilo como se definió anteriormente que tiene siete a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroxiálquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

15 “Hidroxiálqueno” se refiere a un radical de la fórmula $-R_c-OH$, donde R_c es un radical alqueno como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquilo en cualquier carbono dentro del radical alquilo. La parte alqueno del grupo hidroxiálqueno puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alqueno.

20 “Hidroxiálqueno C_2-C_{12} ” se refiere a un radical hidroxiálqueno como se definió anteriormente que tiene dos a doce átomos de carbono. La parte alqueno del radical hidroxiálqueno C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alqueno.

“Hidroxiálqueno C_3-C_{12} ” se refiere a un radical hidroxiálqueno como se definió anteriormente que tiene tres a doce átomos de carbono. La parte alqueno del radical hidroxiálqueno C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alqueno.

25 “Hidroxiálquilo 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 uno a seis carbonos y el radical hidroxilo está unido al carbono terminal.

“Trihaloalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por tres radicales halo, como se definieron anteriormente, p.ej., trifluorometilo. La parte alquilo del radical trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

30 “Trihaloalquilo C_1-C_6 ” se refiere a un radical trihaloalquilo como se definió anteriormente que tiene uno a seis átomos de carbono. El trihaloalquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo trihaloalquilo.

“Trihaloalcoxi” se refiere a un radical de la fórmula $-OR_g$, donde R_g es un grupo trihaloalquilo como se definió anteriormente. La parte trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo trihaloalquilo.

35 “Trihaloalcoxi C_1-C_6 ” se refiere a un radical trihaloalcoxi como se definió anteriormente que tiene uno a seis átomos de carbono. El grupo trihaloalcoxi C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para un grupo trihaloalcoxi.

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

“Mamífero” incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, reses, ovejas, cabras, caballos, conejos y similares.

45 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancias descritos posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos donde dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

50 “Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

“Profármacos” pretende indicar un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término “profármaco” se refiere a un precursor

metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto necesitado del mismo, pero es convertido *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente *in vivo* para dar el compuesto parental de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo de un mamífero (véase Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T. et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas de las cuales se incorporan en su totalidad por referencia en la presente memoria.

El término "profármaco" también pretende incluir cualesquiera vehículos unidos covalentemente que liberan el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando tal profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Se puede preparar profármacos de un compuesto de la invención modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones sean escindidas, bien en una manipulación de rutina o bien *in vivo*, hasta el compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención es administrado a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos de la invención y similares.

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

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

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

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

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente ni de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitados a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no limitados a, 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-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxio-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente ni 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 no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas existentes en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, 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. Como se emplea en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. Los compuestos de la invención pueden ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, los compuestos de la invención pueden meramente 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 aceptado generalmente en la técnica para la entrega del compuesto biológicamente activo a mamíferos, p.ej., seres humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para la misma.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar un tratamiento, como se define más adelante, de una enfermedad o afección mediada por 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, la afección y su gravedad, y la edad del mamífero a tratar, pero puede ser determinada de manera rutinaria por un experto habitual en la técnica, teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento", como se emplea en la presente memoria, engloba el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o trastorno de interés, e incluye:

- (i) prevenir que la enfermedad o afección se produzca en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto a la afección pero aún no ha sido diagnosticado que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar regresión de la enfermedad o afección.

Como se emplea en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden usar de manera intercambiable, o pueden ser diferentes en que el mal o afección particular puede no tener un agente causante (de tal modo que la etiología no ha sido aún descifrada) y por tanto no está aún reconocida como una enfermedad, sino sólo como un estado o síndrome indeseable, en donde los clínicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específico.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)-, usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando 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 de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

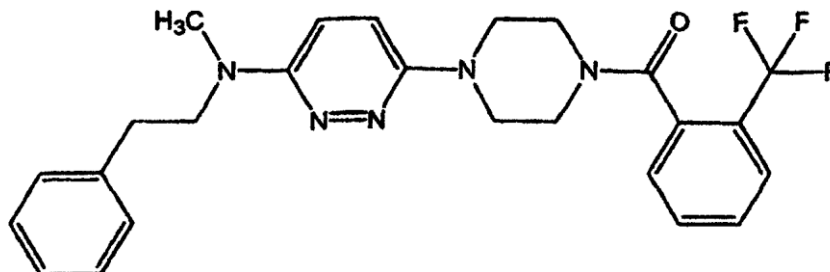
Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye "enantiómeros", lo que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles una en la otra.

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

El protocolo de nomenclatura química y los diagramas estructurales usados en la presente memoria emplean y se basan en los rasgos de nomenclatura química utilizados por Chemdraw, versión 7.0.1 (disponible en CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Para los nombres químicos complejos empleados en la presente memoria, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructuras químicas, se identifican todos los enlaces, excepto para algunos átomos de carbono que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

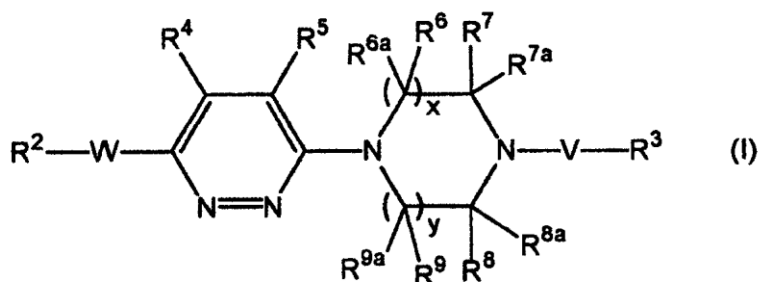
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), expuesto anteriormente en el Compendio de la Invención, en el que x e y

son cada uno 1; W es -N(R¹)-; V es -C(O)-; R¹ es metilo, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno; R² es 2-feniletilo (fenetilo); R³ es 2-trifluorometilfenilo; es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



- 5 se nombra en la presente memoria como {4-[6-(Metil-fenetil-amino)-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona.

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



- 10 W se describe, por ejemplo, como que es -N(R¹)S(O)₂-; y V se describe, por ejemplo, como que es -C(O)N(R¹)-. Esta descripción pretende describir un grupo W unido al grupo R² como sigue: R²-N(R¹)S(O)₂-; y pretende describir un grupo V unido al grupo R³ como sigue: -C(O)N(R¹)-R³. En otras palabras, se pretende que la descripción de los grupos de enlace W y V se lea de izquierda a derecha a la vista de la fórmula (I) representada anteriormente.

Realizaciones de la invención

- 15 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (Ia), expuestos anteriormente en el Compendio de la Invención, están dirigidos a compuestos en los que x e y son cada uno 1; W es -O-; V es -C(O)- o -C(S)-; R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y R⁶, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

- Una realización de esta realización son compuestos en los que V es -C(O)-; R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; R³ es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

- Una realización de esta realización son compuestos en los que R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆.

- Otra realización de esta realización son compuestos en los que V es -C(O)-; R² es alquilo C₁-C₁₂ o alquenilo C₂-C₁₂; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Otra realización de esta realización son compuestos en los que V es -C(O)-; R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Una realización de esta realización son compuestos en los que R² es cicloalquilalquilo C₄-C₁₂; y R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆.

En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (Ia), expuestos anteriormente en el Compendio de la Invención, están dirigidos a compuestos en los que x e y son cada uno 1; W es -S(O)_t- (donde t es 0, 1 o 2); V es -C(O)- o -C(S)-; R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y R⁶, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Una realización de esta realización son compuestos en los que V es -C(O)-; R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; R³ es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Una realización adicional de esta realización son compuestos en los que R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆.

Otra realización de la realización anterior son compuestos en los que V es -C(O)-; R² es alquilo C₁-C₁₂ o alquenilo C₂-C₁₂; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Una realización de esta realización son compuestos en los que R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆.

En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (Ia), expuestos anteriormente en el Compendio de la Invención, están dirigidos a compuestos en los que x e y son cada uno 1; W es -N(R¹)-; V es -C(O)- o -C(S)-; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y R⁶, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Una realización de esta realización son compuestos en los que V es -C(O)-; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; R² es aralquilo C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; R³ es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

Una realización de esta realización son compuestos en los que R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆.

Otra realización de la realización anterior son compuestos en los que V es -C(O)-; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂; R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o aralquilo.

5 En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (Ia), expuestos anteriormente en el Compendio de la Invención, están dirigidos a compuestos en los que x e y son cada uno 1; W es $-N(R^1)S(O)_2$; V es $-C(O)-$ o $-C(S)-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenoilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenoilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{19} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicliclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenoilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenoilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{19} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicliclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

10 Una realización de esta realización son compuestos en los que V es $-C(O)-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_{12} , alquenoilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

15 Una realización de esta realización son compuestos en los que R^2 es alquilo C_1-C_{12} ; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 .

20 Otra realización de la realización anterior son compuestos en los que V es $-C(O)-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 es aralquilo C_7-C_{12} , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

25 En la presente memoria se describen realizaciones específicas de los compuestos de la invención en los siguientes Esquemas de Reacción y Ejemplos.

30 En otra realización, los métodos de la invención están dirigidos hacia métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, en donde el método comprende administrar a un mamífero necesitado del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (Ia) descrito anteriormente.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención están dirigidas hacia composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (Ia) descrito anteriormente.

35 En otra realización, los métodos de la invención están dirigidos hacia el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferiblemente enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de los lípidos, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles de lípidos en plasma elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

40 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención. En una realización, la 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 de los lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un elevado nivel de lípidos, tal como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración de dicho compuesto de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

Utilidad y ensayo de los compuestos de la invención

50 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 mediadas por esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferiblemente enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de los lípidos, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles de lípidos en plasma elevados, especialmente enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares, administrando a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad eficaz de un agente modulador, especialmente inhibidor, de la SCD.

55 En general, la presente invención proporciona un método para tratar un paciente de, o proteger un paciente de desarrollar, una enfermedad relacionada con dislipidemia y/o un trastorno del metabolismo de los lípidos, en donde

5 los niveles de lípidos en un animal, especialmente un ser humano, están fuera del intervalo normal (es decir, nivel de lípidos anormal, tal como niveles de lípidos en plasma elevados), especialmente niveles más altos que el normal, preferiblemente cuando dicho lípido es un ácido graso, tal como un ácido graso libre o complejo, triglicéridos, fosfolípidos o colesterol, tal como cuando los niveles de colesterol LDL son elevados o los niveles de colesterol HDL son reducidos, o cualquier combinación de estos, cuando dicha afección o enfermedad relacionada con los lípidos en una enfermedad o afección mediada por SCD, que comprende administrar a un animal, tal como un mamífero, especialmente un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en donde el compuesto modula la actividad de la SCD, preferiblemente SCD1 humana.

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

15 El valor general de los compuestos de la invención en modular, especialmente inhibir, la actividad de la SCD puede ser determinado usando el ensayo descrito más adelante en el Ejemplo 5. Alternativamente, el valor general de los compuestos en tratar trastornos y enfermedades puede ser establecido en modelos animales estándar industriales para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de obesidad, diabetes o niveles elevados de triglicéridos o colesterol o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Tales modelos incluyen ratas Zucker *fa/fa* obesas (disponibles en Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), o la rata Zucker grasa diabética (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (disponible en Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)).

20 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, que incluyen todas aquellas enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de una actividad biológica de la delta-9 desaturasa aberrante o que pueden ser aliviados mediante la modulación de la actividad biológica de la delta-9 desaturasa.

25 Como se define en la presente memoria, una enfermedad o afección mediada por SCD incluye, pero no se limita a, una enfermedad o afección que es, o está relacionada con, enfermedad cardiovascular, dislipidemias (que incluyen, pero no se limitan a, trastornos de los niveles en suero de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, Índice de Desaturación de ácidos grasos (p.ej. la relación de ácidos grasos 18:1/18:0, u otros ácidos grasos, como se define en otras partes de la presente memoria), colesterol y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol (que incluyen trastornos caracterizados por transporte de colesterol inverso defectivo), hiperlipidemia combinada familiar, enfermedad de la arteria coronaria, aterosclerosis, enfermedad del corazón, enfermedad cerebrovascular (que incluye, pero no se limita a, ictus, ictus isquémico y ataque isquémico transitorio (TIA)), enfermedad vascular periférica y retinopatía isquémica. En una realización preferida, los compuestos de la invención aumentarán, en un paciente, los niveles de HDL y/o disminuirán los niveles de triglicéridos y/o disminuirán los niveles de LDL o colesterol no HDL.

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

40 Como se emplea en la presente memoria, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido usado para describir una afección que comprende combinaciones de diabetes de Tipo II, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, contorno abdominal aumentado, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hiperuricaemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia.

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

50 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye, pero no se limita a, una enfermedad o afección que es, o está 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 (tal como deficiencia de ApoCII o deficiencia de ApoE), y similares, o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o no especificada.

55 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye un trastorno de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), o un trastorno de la piel, que incluye, pero no se limita a, eccema, acné, psoriasis, formación o impedimento de cicatrices queloides, enfermedades relacionadas con la producción o secreción de membranas mucosas, tales como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de cera y similares.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye inflamación, sinusitis, asma, pancreatitis, osteoartritis,

artritis reumatoide, fibrosis quística y síndrome premenstrual.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye, pero no se limita a, una enfermedad o afección que es, o está relacionada con, cáncer, neoplasia, malignidad, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares.

- 5 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una afección donde se desea aumentar la masa corporal magra o la masa muscular magra, tal como es deseable al aumentar el rendimiento mediante musculación. También se incluyen en la presente memoria miopatías y miopatías de los lípidos tales como deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT I o CPT II). Tales tratamientos son útiles en seres humanos y en animales de cría, incluyendo para 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 animales más sanos.

- 10 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 del ojo y trastornos inmunes.

- 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 no se limitan a, todos los virus positivos a la cadena de RNA, coronavirus, virus SARS, coronavirus asociados con SARS, Togavirus, Picornavirus, Coxsackievirus, virus de la Fiebre Amarilla, Flaviviridae, ALPHAVIRUS (TOGAVIRIDAE), que incluye virus Rubella, virus de la encefalitis equina del Este, virus de la encefalitis equina del Oeste, virus de la encefalitis equina de Venezuela, virus Sindbis, virus del bosque Semliki, virus Chikungunya, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus Mayaro, Alphavirus; ASTROVIRIDAE, que incluye Astrovirus, Astrovirus Humanos; CALICIVIRIDAE, que incluye el exantema vesicular del cerdo, virus Norwalk, Calicivirus, calicivirus bovino, calicivirus del cerdo, Hepatitis E; CORONAVIRIDAE, que incluye Coronavirus, virus SARS, virus de la bronquitis infecciosa aviar, coronavirus bovino, coronavirus canino, virus de peritonitis infecciosa de felinos, coronavirus humano 299E, coronavirus humano OC43, virus de la hepatitis murina, virus de la diarrea epidémica porcina, virus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina, virus de la gastroenteritis porcina transmisible, coronavirus de la rata, coronavirus del pavo, coronavirus del conejo, virus de Berne, virus de Breda; FLAVIVIRIDAE, que incluye virus de la hepatitis C, virus del Nilo oeste, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis de San Luis, Grupo dengue, virus de la hepatitis G, virus de la encefalitis japonesa B, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus de la encefalitis centroeuropea transmitido por garrapatas, virus de la encefalitis del lejano oriente transmitido por garrapatas, virus del bosque Kyasanur, virus de la enfermedad de Louping, virus Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus Kumilinge, virus hypr de Absaterov anzalova, virus Ilheus, virus de la encefalitis de Rocio, virus Langat, pestivirus, diarrea vírica bovina, virus del cólera Hog, Grupo Rio Bravo, Grupo Tyuleniy, Grupo Ntaya, Grupo Uganda S, Grupo Modoc; PICORNAVIRIDAE, que incluye virus Coxsackie A, Rinovirus, virus de la hepatitis A, virus de la encefalomiocarditis, Mengovirus, virus ME, poliovirus humano 1, Coxsackie B; POTYVIRIDAE, que incluye Potyvirus, Rymovirus, Bymovirus. Adicionalmente, puede ser una enfermedad o infección causada por o relacionada con el virus de la Hepatitis, virus de la hepatitis B, virus de la Hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y similares. Las infecciones víricas tratables incluyen aquellas donde el virus emplea un intermedio de RNA como parte del ciclo replicativo (hepatitis o HIV); adicionalmente puede ser una enfermedad o afección causada por o relacionada con virus negativos a la cadena de RNA, tales como los virus de la gripe y paragripe.

- 40 Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben la desaturación de diversos ácidos grasos (tal como la desaturación C9-C10 de la estearoil-CoA) que es llevada a cabo por delta-9 desaturasas, tal como la estearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1). Como tales, estos compuestos inhiben la formación de diversos ácidos grasos y metabolitos de corriente abajo de los mismos. Esto puede conducir a una acumulación de estearoil-CoA o palmitoil-CoA y otros precursores de corriente arriba de diversos ácidos grasos; lo que puede dar como resultado posiblemente un bucle de retroalimentación negativo que cause un cambio global en el metabolismo de los ácidos grasos. Cualquiera de estas consecuencias puede ser responsable en último extremo del beneficio terapéutico global proporcionado por estos compuestos.

- Por regla general, un agente terapéutico inhibitorio de la SCD exitoso cumplirá algunos o todos los criterios siguientes. La disponibilidad oral debe estar en o por encima del 20%. La eficacia en modelos animales es menor que aproximadamente 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg, y la dosis humana diana está entre 50 y 250 mg/70 kg, aunque 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 relación de dosis tóxica a dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (expresada por el valor IC_{50}) debe ser menor que 10 μ M, preferiblemente por debajo de 1 μ M y lo más preferiblemente por debajo de 50 nM. La IC_{50} ("Concentración inhibitoria - 50%") es una medida de la cantidad de compuesto requerida para conseguir el 50% de inhibición de la actividad de la SCD, a lo largo de un periodo de tiempo específico, en un ensayo de actividad biológica de la SCD. Cualquier procedimiento para medir la actividad de la enzimas SCD, preferiblemente enzimas SCD de ratón o humanas, se puede utilizar para ensayar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención para inhibir dicha actividad de la SCD. Los compuestos de la invención muestran una IC_{50} en un ensayo microsomal de 15 minutos de preferiblemente menos que 10 μ M, menos que 5 μ M, menos que 2,5 μ M, menos que 1 μ M, menos que 750 nM, menos que 500 nM, menos que 250 nM, menos que 100 nM, menos que 50 nM, y lo más

preferiblemente menos que 20 nM. El compuesto de la invención puede mostrar inhibición reversible (es decir, inhibición competitiva) y preferiblemente no inhibe otras proteínas que se unen al hierro. La dosificación requerida debe ser preferiblemente no más que alrededor de una vez o dos veces al día o en las horas de las comidas.

5 La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de la SCD se llevó a cabo fácilmente usando la enzima SCD y un procedimiento de ensayo microsomal descrito en Brownlie et al, citado anteriormente. Cuando se ensayaron en esta prueba, los compuestos de la invención tuvieron menos que 50% de actividad SCD remanente a una concentración de 10 μ M del compuesto de ensayo, preferiblemente menos que 40% de actividad SCD remanente a una concentración de 10 μ M del compuesto de ensayo, más preferiblemente menos que 30% de actividad SCD remanente a una concentración de 10 μ M del compuesto de ensayo, e incluso más preferiblemente
10 menos que 20% de actividad SCD remanente a una concentración de 10 μ M del compuesto de ensayo, demostrando de este modo 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 (SAR) entre compuestos de ensayo y SCD. Ciertos grupos R tienden a proporcionar compuestos inhibitorios más potentes. El análisis SAR es una de las herramientas que los expertos en la técnica pueden emplear ahora para identificar realizaciones
15 preferidas de los compuestos de la invención para uso como agentes terapéuticos.

Otros métodos de ensayo de los compuestos descritos en la presente memoria también están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Así, además, dicho contacto puede ser llevado a cabo *in vivo*. En una realización tal, dicho contacto en la etapa (a) se lleva a cabo administrando dicho agente químico a un animal aquejado de un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En tal realización, el
20 animal puede ser un ser humano, tal como un paciente humano aquejado de tal trastorno y necesitado de tratamiento de dicho trastorno.

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

25 Los sistemas modelo útiles para la evaluación de los compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, el uso de microsomas del hígado, tal como de ratones que han sido mantenidos en una dieta alta en carbohidratos, o de donantes humanos, incluyendo personas que padecen obesidad. También se pueden usar 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 líneas celulares primarias, tales como hepatocitos primarios de ratón, en el
30 ensayo de los compuestos de la invención. Donde se usan animales enteros, también se pueden usar ratones como fuente de hepatocitos primarios, en donde los ratones han sido mantenidos en una dieta alta en carbohidratos para aumentar la actividad de la SCD en microsomas y/o para elevar los niveles de triglicéridos en plasma (es decir, la relación 18:1/18:0); alternativamente, se puede usar ratones en una dieta normal o ratones con niveles de triglicéridos normales. Los modelos de ratón que emplean ratones transgénicos diseñados para hipertrigliceridemia
35 también están disponibles, como lo está la base de datos del fenoma de ratón. También son útiles los conejos y hámsters como modelos animales, especialmente los que expresan CETP (proteína de transferencia del éster de colesterol).

Otro método adecuado para determinar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención es medir indirectamente su impacto sobre la inhibición de la enzima SCD midiendo un Índice de Desaturación de un sujeto después de la
40 administración del compuesto. "Índice de Desaturación", como se emplea en esta memoria descriptiva, significa la relación del producto sobre el sustrato, para la enzima SCD, medida a partir de una muestra de tejido dada. Esto se puede calcular usando tres ecuaciones diferentes 18:1 n-9/18:0 (ácido oleico sobre ácido esteárico); 16:1 n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico); y/o 16:1 n-7 + 18:1 n-7/16:0 (que mide todos los productos de reacción de la desaturación 16:0 sobre el sustrato 16:0). El Índice de Desaturación se mide principalmente en triglicéridos del
45 hígado o del plasma, pero también se puede medir en otras fracciones lipídicas seleccionadas de diversos tejidos. El Índice de Desaturación, hablando en términos generales, es una herramienta para hacer un perfil de los lípidos en el plasma.

Varias enfermedades y trastornos humanos son el resultado de una actividad biológica de la SCD1 aberrante, y puede ser aliviadas mediante la modulación de la actividad biológica de la SCD1 usando los agentes terapéuticos de
50 la invención.

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

Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, es de entender, por supuesto, que las referencias a amortiguadores, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares particulares no pretenden ser limitantes, sino que deben ser interpretados para que incluyan todos los materiales relacionados que un experto

habitual en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que esa discusión se presente. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema amortiguador o medio de cultivo por otro y sin embargo conseguir similares, si no idénticos, resultados. Los expertos en la técnica tendrán suficiente conocimiento de tales sistemas y metodologías para poder, sin experimentación indebida, hacer tales sustituciones como sirvan óptimamente a sus fines al usar los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas de la invención y Administración

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención descritos 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 la dislipidemia y trastornos del metabolismo de los lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un elevado nivel de lípidos, tal como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración de dicho compuesto de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente memoria también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición, y que puedan ser administrados sin una toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, suero salino, glicerol y etanol, y similares. Se presenta una completa discusión de vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

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, de manera general, mediante un estudio de intervalos de dosis en seres humanos basado en pruebas preliminares derivadas de estudios animales. Las dosis deben ser suficientes para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin causar efectos secundarios indeseados para el paciente. El intervalo de dosificación preferido para un animal es 0,001 mg/kg a 10.000 mg/kg, incluyendo 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg y 2,0 mg/kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este intervalo. El programa de dosificación puede ser una vez o dos veces por día, aunque puede ser satisfactorio más a menudo o menos a menudo.

Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de métodos de administración (oral, intravenosa, inhalación, subcutánea, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otras materias relevantes para la entrega de los compuestos a un paciente necesitado de los mismos.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar en estudios *in vitro* o *in vivo* como agentes ejemplares para fines comparativos para hallar otros compuestos también útiles en el tratamiento de, o la protección contra, las diversas enfermedades descritas en la presente memoria.

Preparación de los compuestos de la invención

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

Los expertos en la técnica también apreciarán que en el procedimiento descrito a continuación los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (p.ej., t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores se pueden añadir o retirar de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas por los expertos en la técnica y descritas en la presente memoria.

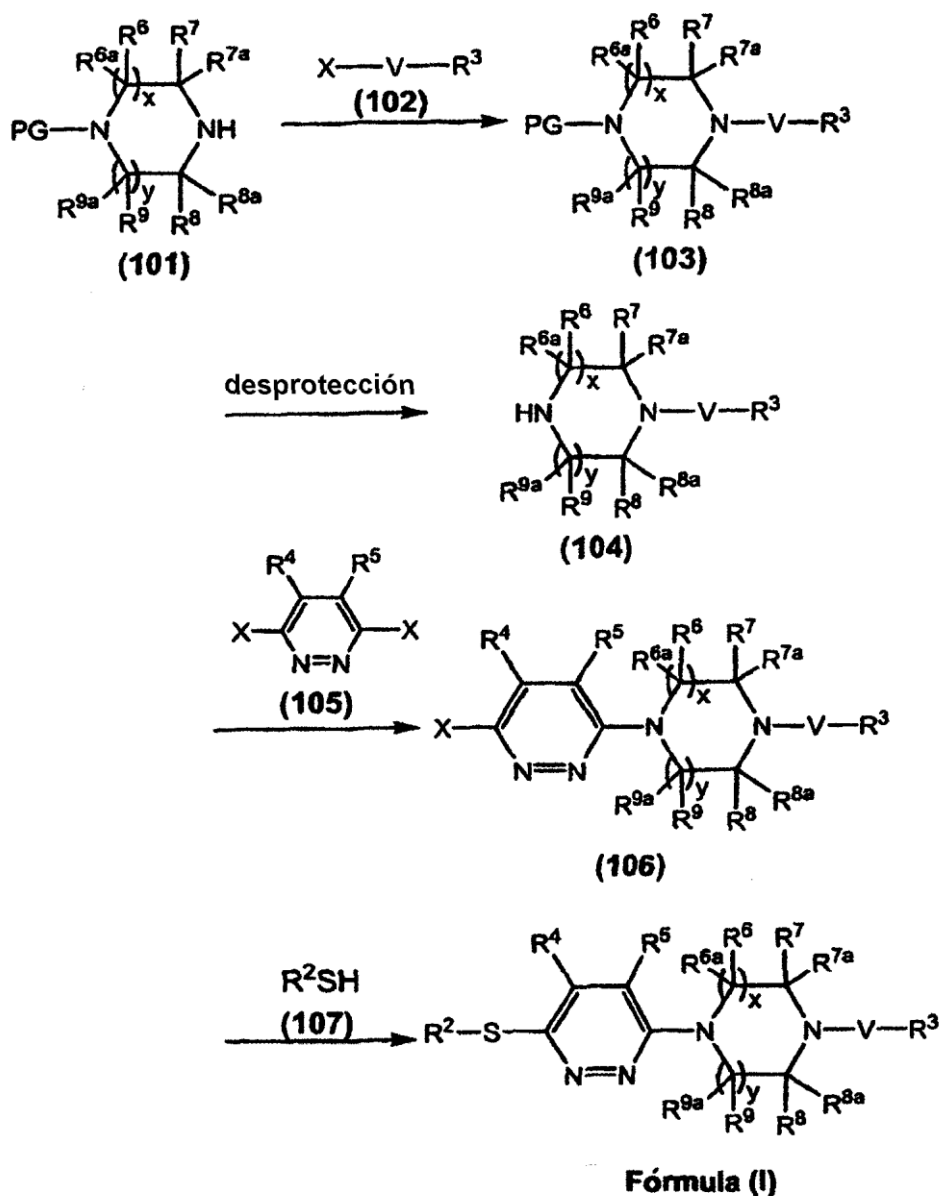
El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y Wutze, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la técnica también apreciarán que aunque tales derivados protegidos de compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden ser administrados a un mamífero y después ser metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por lo tanto ser descritos como "profármacos". Todos los profármacos de compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Aunque cualquier experto en la técnica es capaz de preparar los compuestos de la invención según las técnicas generales descritas anteriormente, se proporcionan en otras partes de esta memoria descriptiva por conveniencia detalles más específicos sobre las técnicas de síntesis para los compuestos de la invención. De nuevo, todos los reactivos y condiciones de reacción empleados en la síntesis son conocidos por los expertos en la técnica y están disponibles en fuentes comerciales habituales.

- 5 Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para preparar compuestos de esta invención. Se entiende que uno de los expertos en la técnica podría preparar estos compuestos por métodos similares o por métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, los componentes de partida se pueden obtener de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc., o sintetizar según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, p.ej., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o preparar como se describe en esta invención. En los siguientes Esquemas de Reacción R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{9a} son como se definieron en la memoria descriptiva a menos que se definan de otro modo específicamente; X se selecciona de Cl o Br; y PG representa un grupo protector, tal como BOC, grupo bencilo y similares.
- 10 En general, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es S y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el Esquema de Reacción 1.
- 15

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos por 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 anterior como sigue:

5 **Compuesto 103.** A una disolución agitada de la amina de fórmula (101) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano o tolueno se le añade la disolución de un compuesto de fórmula (102) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano o tolueno en presencia de una base tal como trietilamina o base de Hunig. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado y después se inactiva con agua. La fase orgánica se lava con H₂O, salmuera, se seca y después se concentra a vacío para dar el producto de fórmula (103).

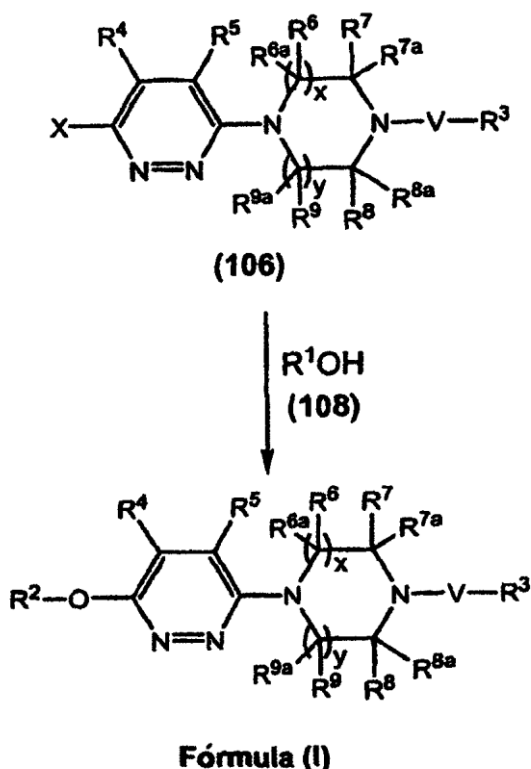
10 **Compuesto 104.** Una disolución del compuesto de fórmula (103) obtenido anteriormente se disuelve en un disolvente adecuado y el grupo de protección PG se retira bajo condiciones de desprotección estándar tal como hidrólisis o hidrogenación para obtener la amina de fórmula (104).

15 **Compuesto 106.** La mezcla de un compuesto de piridazina de fórmula (105) (1 equivalente) y el compuesto de fórmula (104) obtenido anteriormente (1,5 equivalentes) en un disolvente adecuado se calienta a reflujo durante 4-24 horas. A la mezcla de reacción se le añade una disolución básica tal como una disolución de NaOH. La capa acuosa se extrae mediante un disolvente orgánico tal como diclorometano o acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca, después se evapora a sequedad. El compuesto bruto se purifica por cromatografía en columna o cristalización para dar el compuesto de fórmula (106).

20 **Compuesto de fórmula (I).** Una mezcla del compuesto (106) (1 equivalente), un compuesto de tiol de fórmula (107) (1 equivalente) y una base tal como pero no limitada a, hidróxido de sodio (1 equivalente) en un disolvente anhidro, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, 1-4-dioxano, se lleva a reflujo durante 8-12 h. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua, se acidifica, después se extrae con un disolvente orgánico, tal como, pero no limitado a, diclorometano. La capa orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄ anhidro para dar el compuesto de fórmula (I) donde W es -S- y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H-.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es -O- y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el Esquema de Reacción 2.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2

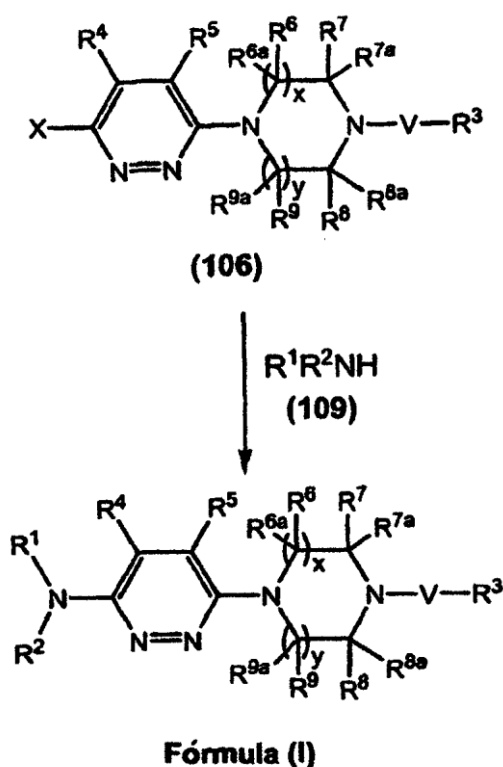


30 Los materiales de partida para el Esquema de Reacción anterior están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos por un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción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

5 **Compuesto de fórmula (I).** A una mezcla del compuesto **(106)** (1 equivalente) y un alcohol de fórmula **(108)** (1 equivalente) en un disolvente anhidro, tal como, pero no limitado a, benceno o tolueno, se añade NaH al 60% (1 equivalente). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 1-4 h con agitación, después se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico, tal como, pero no limitado a, acetato de etilo o diclorometano. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía en columna da el compuesto de **fórmula (I)** donde W es -O- y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H-.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es -NR¹- y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el Esquema de Reacción 3.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3

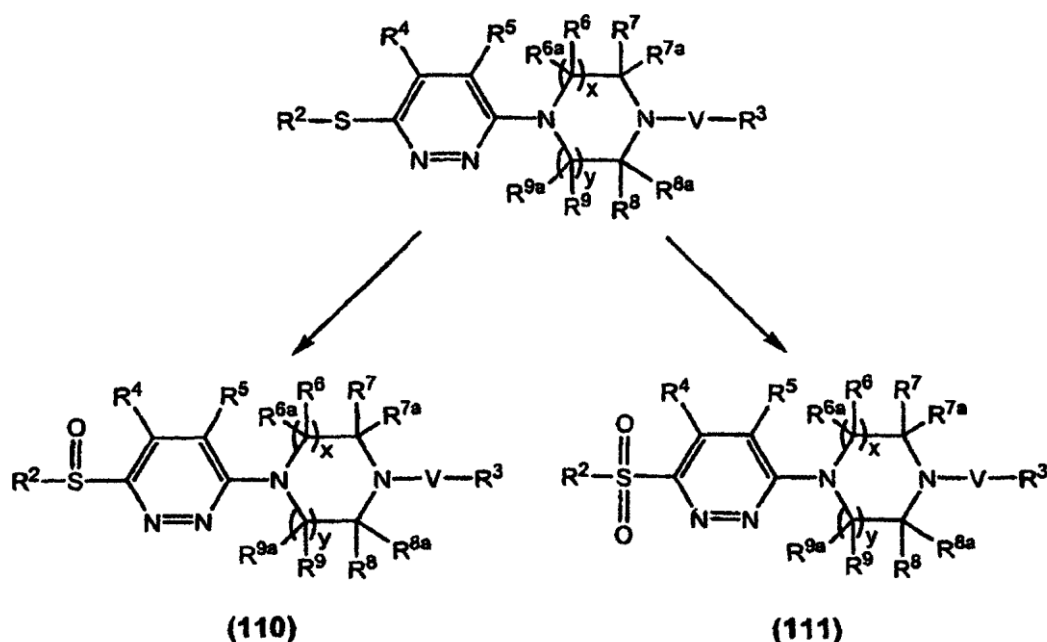


10 Los materiales de partida para el Esquema de Reacción anterior están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos por un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción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

15 **Compuesto de fórmula (I).** A una disolución agitada del compuesto **(106)** (1 equivalente) y una amina de fórmula **(109)** (1,5-2 equivalentes) en un disolvente orgánico tal como, pero no limitado a, acetona o *n*-butanol se le añaden 2-3 equivalentes de ácido en agua. La reacción se lleva a reflujo durante 8-16 h mientras se agita, después se enfría hasta la temperatura ambiente y el disolvente se retira a vacío. La purificación por cromatografía en columna da el compuesto de fórmula **(I)** donde W es -NR¹- y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H-.

20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es -S(O)_t- (donde t = 1 ó 2) y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el Esquema de Reacción 4.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4

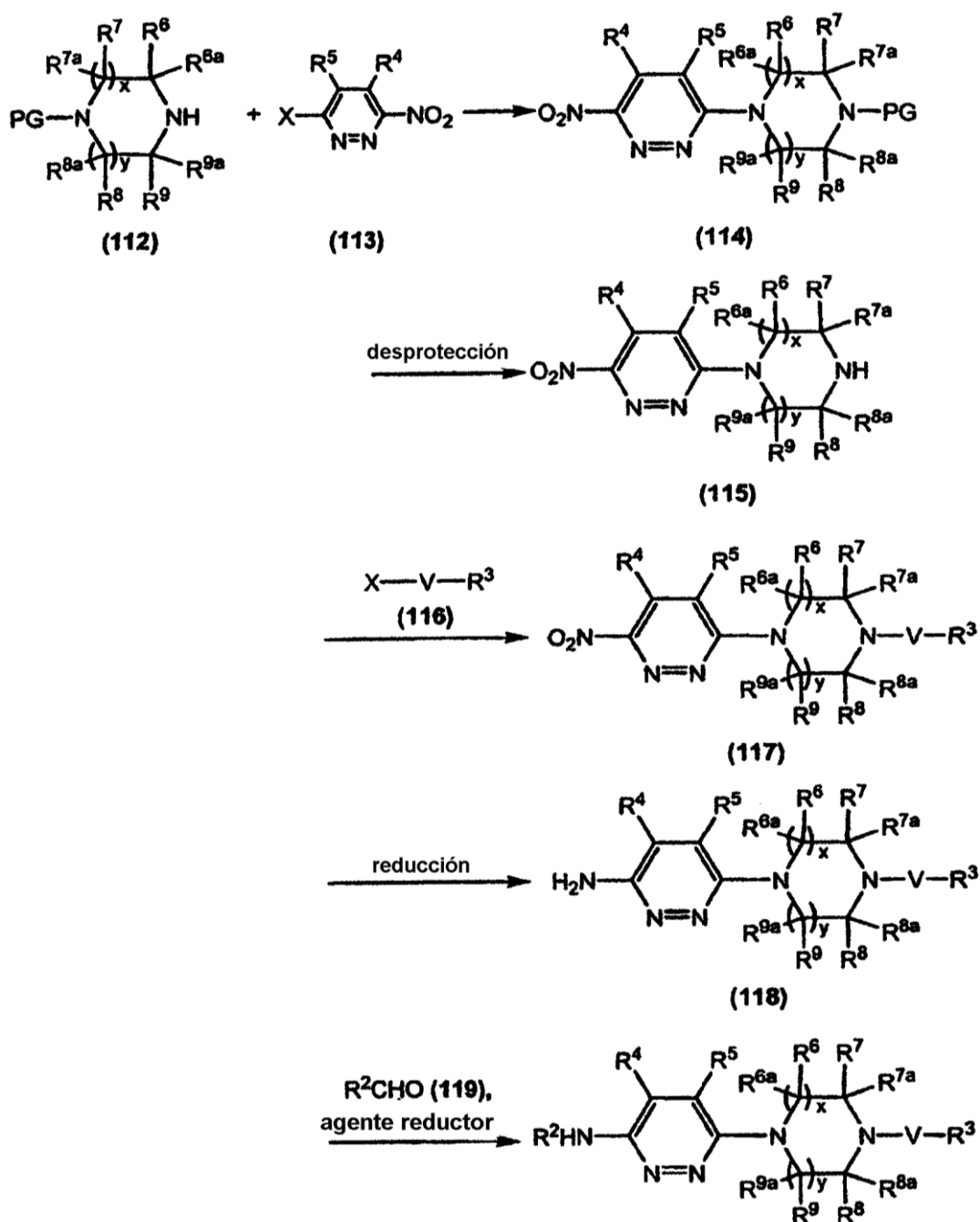


Los materiales de partida para el Esquema de Reacción anterior están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos por un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior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

- 5 **Compuesto (110).** A una disolución de peryodato de sodio (1 equivalente) en un disolvente apropiado, tal como, pero no limitado a, una mezcla de MeOH y agua se le añade el compuesto de tioéter (1 equivalente). La mezcla de reacción se agita en un baño de hielo durante 4-8 horas y después se diluye con un disolvente orgánico, tal como, pero no limitado a, diclorometano. La capa orgánica se separa y se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra a vacío. La purificación por cromatografía en columna da el compuesto **(110)**.
- 10 **Compuesto (111).** Una mezcla del compuesto de tioéter (1 equivalente) y un agente oxidante, tal como, pero no limitado a, *m*-CPBA (2-4 equivalentes) en un disolvente apropiado, tal como, pero no limitado a, diclorometano, se agita en un baño de hielo durante 2-4 h, y la agitación se continua durante otras 12-24 horas. La mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico tal como diclorometano, se lava con una disolución básica, tal como una disolución de NaOH, y salmuera. La capa orgánica se separa y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, después se concentra a vacío. La purificación por cromatografía en columna da el compuesto **(111)**.
- 15

Alternativamente, los compuestos de fórmula **(I)** de esta invención donde W es -NH- y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el Esquema de Reacción 5.

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Fórmula (I)

Los materiales de partida para el Esquema de Reacción anterior están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos por 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 anterior como sigue:

- 5 **Compuesto 114.** A una disolución agitada de la amina de fórmula (112) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano o tolueno se le añade la disolución de un cloruro de fórmula (113) (1 equivalente) en un disolvente tal como diclorometano o tolueno en presencia de una base tal como trietilamina o base de Hunig. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado y después se inactiva con agua. La fase orgánica se lava con H₂O, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentra a vacío para dar el producto de fórmula (114).
- 10

Compuesto 115. Una disolución del compuesto de fórmula (114) obtenido anteriormente se disuelve en un

disolvente adecuado y el grupo de protección PG se retira bajo condiciones de desprotección estándar tal como hidrólisis o hidrogenación para obtener la amina de fórmula (115).

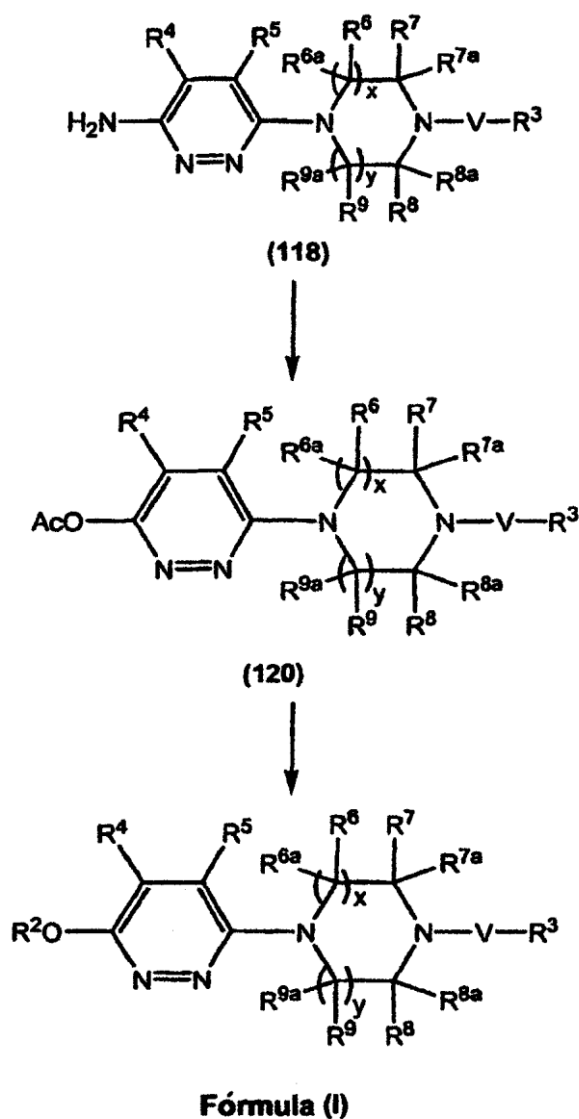
Compuesto 117. La mezcla de un compuesto de piridina de fórmula (115) (1 equivalente) y el compuesto de fórmula (116) (1,5 equivalentes) en un disolvente adecuado se calienta a reflujo durante 4-24 horas. A la mezcla de reacción se le añade una disolución básica tal como una disolución de NaOH. La capa acuosa se extrae mediante un disolvente orgánico tal como diclorometano o acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca, después se evapora a sequedad. El compuesto bruto se purifica por cromatografía en columna o cristalización para dar el compuesto de fórmula (117).

Compuesto 118. El nitrocompuesto de fórmula (117) se puede reducir al compuesto de amina correspondiente de fórmula (118) usando un procedimiento de hidrogenación estándar conocido por un experto en la técnica.

Compuesto de fórmula (I). La reacción de la amina (118) con un aldehído apropiado de fórmula (119) en presencia de un agente reductor tal como, pero no limitado a, borohidruro de sodio en un disolvente tal como, pero no limitado a, etanol da el compuesto de fórmula (I) donde W es -NH- y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H-.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es -O- y V es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R¹¹)H- se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el Esquema de Reacción 6.

ESQUEMA DE REACCIÓN 6

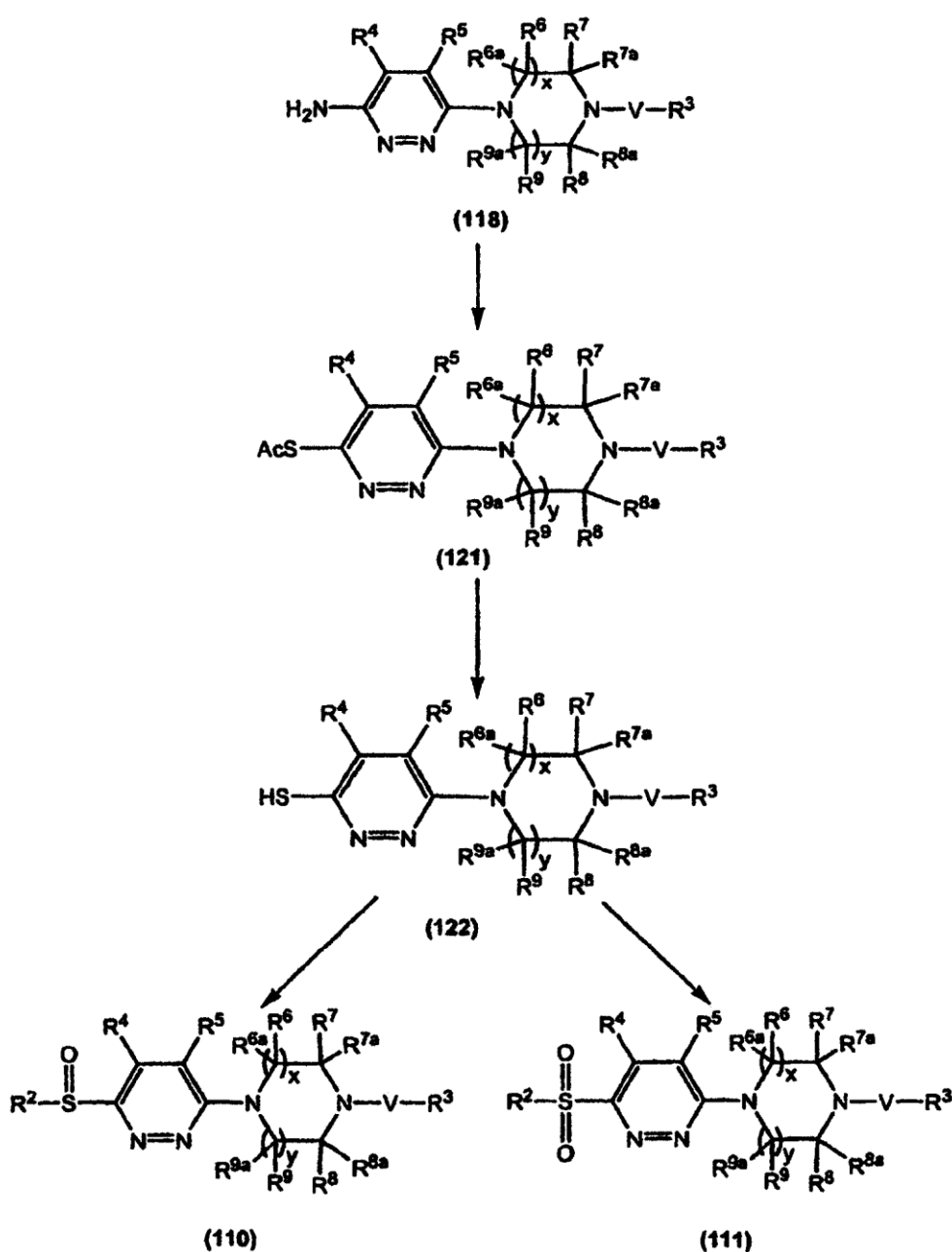


La reacción de la amina (118) con nitrito de sodio en presencia de un ácido de Lewis tal como, pero no limitado a, dietileterato de trifluoruro de boro en un disolvente tal como, pero no limitado a, *N,N*-dimetilformamida, genera un

5 compuesto intermedio de diazonio que puede ser convertido en el compuesto de acetoxi (**120**) inactivando la mezcla de reacción anterior con anhídrido acético. La hidrólisis del compuesto de éster (**120**) en presencia de una base tal como, pero no limitada a, hidróxido de sodio, produce un compuesto intermedio de hidroxilo que puede ser convertido en el producto deseado de fórmula (**I**) ($W = -O-$) con un R^2X apropiado en presencia de una base tal como, pero no limitada a, hidruro de sodio en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (**I**) de esta invención donde W es $-S(O)_t-$ (donde t es 0, 1 o 2) y V es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(R^{11})H-$ se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el Esquema de Reacción 7.

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



10 La reacción de la amina (**118**) con nitrito de sodio en presencia de un ácido de Lewis tal como, pero no limitado a, dietileterato de trifluoruro de boro en un disolvente tal como, pero no limitado a, *N,N*-dimetilformamida, genera un compuesto intermedio de diazonio que puede ser convertido en el compuesto (**121**) inactivando la mezcla de reacción anterior con sulfuro de acetilo. La hidrólisis del compuesto de tioéster (**121**) en presencia de una base tal como, pero no limitada a, hidróxido de sodio, produce un compuesto intermedio de tiol que puede ser convertido en

el producto de sulfuro deseado (**122**) (fórmula (I), W = -S-) con un R²X apropiado en presencia de una base tal como, pero no limitada a, hidruro de sodio en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o *N,N*-dimetilformamida. El tratamiento del compuesto (**122**) con un agente oxidante tal como, pero no limitado a, peryodato de sodio en una mezcla de metanol y agua da el compuesto de sulfóxido (**110**) (fórmula (I), W = -S(O)-). Alternativamente, el compuesto de sulfuro (**122**) puede ser tratado con anhídrido trifluoroacético y peróxido de hidrógeno en un disolvente tal como, pero no limitado a, diclorometano para dar el producto de sulfona (**111**) (fórmula (I), W = -S(O)₂-).

Preparación 1

SÍNTESIS DE [4-(6-CLOROPIRIDAZIN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL](2-TRIFLUOROMETILFENIL)METANONA

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

B. Una disolución del compuesto obtenido anteriormente (10 mmol) en 50 mL de una mezcla 1:4 de ácido trifluoroacético y diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la concentración a vacío el residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (10 mL), agua, NaCl saturado, y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona como un aceite amarillo claro. Este aceite se convirtió en la sal de HCl por 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. El sólido blanco formado se filtró y se secó para dar la sal de HCl.

20 C. Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (0,25 g, 1,678 mmol), piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona (1,483 g, 5,034 mmol) obtenida anteriormente, agua (0,85 mL) y ácido clorhídrico (37%, 0,035 mL) se calentó hasta 80-100°C durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a vacío y se diluyó con agua. El pH de la mezcla se llevó a pH 11 con una disolución de NaOH 2 N y después la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 15 mL). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido blanco (0,236 g, 38% de rendimiento).

Ejemplo 1

30 SÍNTESIS DE {4-[6-(METILFENETILAMINO)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZIN-1-IL}-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)METANONA

Una mezcla de [4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)-metanona (0,072 g, 0,194 mmol), *N*-metil-2-feniletilamina (0,052 g, 0,388 mmol), cloruro de amonio (0,01 g, 0,194 mmol) en *n*-butanol (4 mL) se llevó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añadió una disolución de carbonato de potasio al 10%, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y después se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 11% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73, 7,61-7,64, 7,53-7,56, 7,36, 7,26-7,29, 7,19-7,21, 6,91, 6,75, 3,95, 3,75, 3,30-3,50, 0,92. MS (ES+) *m/z* 470,3 (M+1).

Ejemplo 1.1

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

Siguiendo el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 1, sólo haciendo variaciones usando 2-feniletilamina para reemplazar la *N*-metil-2-feniletilamina para que reaccione con [4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (11,8 mg, 15% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74, 7,62-7,68, 7,52-7,57, 7,33-7,37, 7,28-7,32, 7,40-7,46, 6,83, 6,18, 3,95, 3,68-3,70, 3,30-3,50, 2,96. MS (ES+) *m/z* 456,4 (M+1).

Ejemplo 2

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

50 A una mezcla de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)metanona (0,10 g, 0,285 mmol) y trietilamina (0,037 g, 0,371 mmol) en 10 mL de diclorometano a 0°C se le añadió cloruro de *n*-propilsulfonilo (0,044 g, 0,314 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se añadió una disolución diluida de ácido clorhídrico (20 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanco (46,3 mg, 35,5% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75, 7,63-7,66, 7,56-7,59, 7,37, 7,25, 6,99, 4,04-4,07, 3,85-3,89, 3,71-3,78, 3,35, 1,96-2,00, 1,1.

Ejemplo 3

5 SÍNTESIS DE {4-[6-(2-FENILETANOSULFONIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZIN-1-IL}-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL) METANONA

Una mezcla de *m*-CPBA (0,044 g, 0,26 mmol) y [4-(6-fenetilsulfanilpiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil) metanona en 2,5 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una disolución de NaOH 1 N y se extrajo con diclorometano. El residuo obtenido después de la retirada del disolvente se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, 16,2% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83, 7,76, 7,64-7,66, 7,57-7,59, 7,38, 7,23-7,25, 7,215-7,20, 6,94, 4,07-4,10, 3,74-3,93, 3,30-3,40, 3,12-3,15.

Ejemplo 4

SÍNTESIS DE {4-[6-(2-FENILETANOSULFINIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZIN-1-IL}-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL) METANONA

15 A una disolución enfriada en hielo de peryodato de sodio (0,025 g, 0,12 mmol) en mezcla 1:1 de agua y metanol se le añadió [4-(6-fenetilsulfanilpiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)metanona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto de título como un sólido blanco (41 mg, 69,2%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86, 7,75, 7,63-7,66, 7,56-7,59, 7,37, 7,25-7,28, 7,21-7,17, 7,07-7,09, 4,04-4,10, 3,83-3,91, 3,71-3,80, 3,45-3,35, 3,26-3,30, 3,2-3,15.

Ejemplo 5

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

25 Una mezcla de [4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)-metanona (0,075 g, 0,202 mmol), 2-feniletanol (0,025 g, 0,202 mmol) e hidruro de sodio (0,010 g) en 5 mL de tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 20 mL de agua, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto de título como un sólido blanco (58 mg, 62,9%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73, 7,61-7,64, 7,53-7,56, 7,36, 7,22-7,30, 7,20-7,24, 7,02, 6,86, 4,64, 3,91-3,98, 3,57, 3,48-3,52, 3,32, 3,11.

Ejemplo 5.1

SÍNTESIS DE {4-[6-(2-CICLOPROPILETOXI)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZIN-1-IL}-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL) METANONA

35 Siguiendo el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 5, sólo haciendo variaciones usando 2-ciclopropiletanol para reemplazar al 2-feniletanol para que reaccione con [4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56 mg, 74,8% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72, 7,60-7,63, 7,52-7,56, 7,35, 7,03, 6,87, 4,46, 3,91-3,98, 3,55, 3,46-3,50, 3,31, 1,68, 0,79-0,84, 0,43-0,46, 0,11, -0,79.

Ejemplo 6

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

Una mezcla de [4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)-metanona (0,089 g, 0,240 mmol), 2-feniletanotil (0,049 g, 0,36 mmol) e hidróxido de sodio (9,6 mg) en 5 mL de 1,4-dioxano se calentó a 100-110°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 20 mL de agua, y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto de título como un sólido blanco (50 mg, 43,7% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65, 7,52-7,55, 7,47-7,48, 7,27, 7,12-7,22, 7,03, 6,76, 3,89-3,94, 3,79-3,84, 3,54-3,61, 3,49-3,51, 3,45, 3,17-3,25, 2,97.

Ejemplo 6.1

50 SÍNTESIS DE {4-[6-(3-METILBUTILSULFANIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZIN-1-IL}-(2-TRIFLUOROMETIL-FENIL) METANONA

5 Siguiendo el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 6, sólo haciendo variaciones usando 3-metilbutano-1-tiol para reemplazar al 2-feniletanotiol para que reaccione con [4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (24,3 mg, 26,4% de rendimiento) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04, 7,98, 6,99, 3,79, 3,56, 3,45-3,47, 3,40, 1,85-1,87, 1,52, 0,72-0,80, 0,46-0,48, 0,09-0,10.

Ejemplo 7

MEDIDA DE LA ACTIVIDAD DE INHIBICIÓN DE LA ESTEAROIL-COA DESATURASA DE UN COMPUESTO DE ENSAYO USANDO MICROSOMAS DE HÍGADO DE RATÓN.

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

Preparación de microsomas de hígado de ratón:

15 Ratones ICR macho en una dieta baja en grasas, alta en carbohidratos, bajo ligera anestesia con halotano (15% en aceite mineral) se sacrifican por exsanguinación durante periodos de alta actividad enzimática. Los hígados se enjuagan inmediatamente con una disolución de NaCl al 0,9%, se pesan y se pican con tijeras. Todos los procedimientos se realizan a 4°C a menos que se especifique de otro modo. Los hígados se homogeneizan en una disolución (1:3 p/v) que contiene sacarosa 0,25 M, tampón fosfato de potasio 62 mM (pH 7,0), KCl 0,15 M, N-acetilcisteína 1,5 mM, MgCl_2 5 mM, y EDTA 0,1 mM usando 4 paladas de un homogeneizador de tejidos Potter-Elvehjem. El homogenado se centrifuga a 10.400 x g durante 20 min para eliminar las mitocondrias y los residuos
20 celulares. El sobrenadante se filtra a través de una tela de queso de 3 capas y se centrifuga a 105.000 x g durante 60 min. El sedimento microsomal se resuspende suavemente en la misma disolución de homogeneización con un pequeño homogeneizador de vidrio/teflón y se almacena a -70°C. La ausencia de contaminación mitocondrial se evalúa enzimáticamente. La concentración de proteínas se mide usando albúmina de suero bovino como patrón.

Incubación de microsomas de hígado de ratón con los compuestos de ensayo:

25 Las reacciones se inician añadiendo 2 mg de proteína microsomal a tubos preincubados que contienen 0,20 μCi del ácido graso sustrato ($1\text{-}^{14}\text{C}$ ácido 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 del compuesto de ensayo. Los tubos se agitan en vórtex vigorosamente y después de 15 min de incubación en un baño de agua agitado (37°C), se detienen las reacciones y se analizan los ácidos
30 grasos.

35 Los ácidos grasos se analizan como sigue: la mezcla de reacción se saponifica con KOH al 10% para obtener ácidos grasos libres que son posteriormente metilados usando BF_3 en metanol. Los ésteres metílicos de ácidos grasos se analizan por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando un cromatógrafo Hewlett-Packard 1090, Serie II, equipado con un detector de matriz de diodos fijado a 205 nm, un detector de radioisótopos (Modelo 171, Beckman, CA) con un cartucho de escintilación sólida (97% de eficacia para la detección de ^{14}C) y una columna Beckman ODS de fase inversa (C-18) (250 mm x 4,6 mm d.i.; tamaño de partícula 5 μm) unida a una precolumna con un inserto $\mu\text{Bondapak C-18}$ (Beckman). Los ésteres metílicos de ácidos grasos se separan isocráticamente con acetonitrilo/agua (95:5 v:v) a un caudal de 1 mL/min y se identifican por comparación con patrones auténticos. Alternativamente, los ésteres metílicos de ácidos grasos se pueden analizar por cromatografía de gases (GC) en
40 columna capilar o Cromatografía en Capa Fina (TLC).

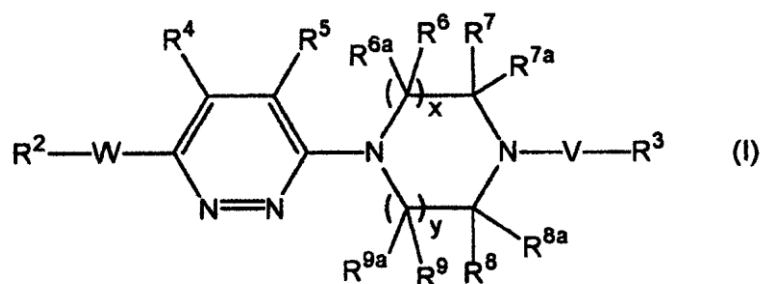
Los expertos en la técnica conocen diversas modificaciones para este ensayo que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de la estearoil-CoA en microsomas por los compuestos de ensayo.

45 Los compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de la SCD cuando se ensayaron en esta prueba. La actividad se definió en términos de % de actividad de la enzima SCD remanente a la concentración deseada del compuesto de ensayo.

De lo que precede se apreciará que, aunque se han descrito en la presente memoria realizaciones específicas de la invención para fines de ilustración, se pueden hacer diversas modificaciones. Por consiguiente, la invención no está limitada, excepto como por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 x e y son cada uno 1;

W es -O-;

V es -C(O)-;

R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; o

10 R² es alquilo C₁-C₁₂ o alquenilo C₂-C₁₂, o

R² es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilalquilo C₄-C₁₂;

R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₉;

15 R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R⁶ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno;

o

20 x e y son cada uno 1;

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

V es -C(O)-;

R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; o

25 R² es alquilo C₁-C₁₂ o alquenilo C₂-C₁₂;

R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₉;

30 R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno;

o

x e y son cada uno 1;

35 W es -N(R¹)-, donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

V es -C(O)-;

R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; o

R² es alquilo C₁-C₁₂ o alqueno C₂-C₁₂;

5 R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₉;

10 R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y

R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno;

o

x e y son cada uno 1;

W es -N(R¹)S(O)₂, donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

15 V es -C(O)-;

R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; o

R² es alquilo C₁-C₁₂ o alqueno C₂-C₁₂;

20 R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₉;

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

25 R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R⁹ y R^{9a} son cada uno hidrógeno;

30 en donde cada uno de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₁₂, trihaloalquilo C₂-C₁₂ y trihaloalcoxi C₁-C₁₂ es no sustituido o sustituido por uno 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)_t)OR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉ (no sustituido o sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

40 en donde cada alqueno C₂-C₁₂ es no sustituido o sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclicilalquilo 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)_t)OR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es 1 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; y cada R¹⁶ es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

50 en donde cada cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂ y la parte cicloalquilo de cada cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂ es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-

5 $C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alquenileno C₂-C₁₂ lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

10 en donde cada arilo C₆-C₁₉ y la parte arilo de cada aralquilo C₇-C₁₉ es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalquenilo C₂-C₁₂, ciano, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alquenileno C₂-C₁₂ lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

15 en donde cada heterociclilo C₃-C₁₂ y la parte heterociclilo de cada heterocicilalquilo C₃-C₁₂ es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalquenilo C₂-C₁₂, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alquenileno C₂-C₁₂ lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

20 en donde cada heteroarilo C₁-C₁₂ y la parte heteroarilo de cada heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂ es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, halo, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalquenilo C₂-C₁₂, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂, heteroarilalquilo C₃-C₁₂, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo C₁-C₁₂ o alquenileno C₂-C₁₂ lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo C₆-C₁₉, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ o heteroarilalquilo C₃-C₁₂, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido;

25 un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

50 **2.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

W es -O-;

V es -C(O)-;

R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆;

55 R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂; y

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

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

5 R^2 es aralquilo C_7-C_{12} no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y

R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 .

4. El compuesto de la reivindicación 3, a saber, [4-(6-fenetiloxi-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-(2-trifluorometil-fenil)-metanona.

10 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

W es -O-;

V es -C(O)-;

R^2 es alquilo C_1-C_{12} o alqueno C_2-C_{12} ;

15 R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroaril- C_1-C_{12} -cicloalquilo C_3-C_{12} ; y

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

20 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

W es -O-;

V es -C(O)-;

R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ;

25 R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroaril- C_1-C_{12} -cicloalquilo C_3-C_{12} ; y

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

30 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que:

R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} ; y

R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 .

35 8. El compuesto de la reivindicación 7, a saber, {4-[6-(2-ciclopropil-etoxi)-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

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

V es -C(O)-;

40 R^2 es aralquilo C_7-C_{12} no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroaril- C_1-C_{12} -cicloalquilo C_3-C_{12} ; y

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

C₇-C₁₉.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que:

R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆; y

5 R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆.

11. El compuesto de la reivindicación 10, seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

[4-(6-Fenetilsulfanil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-(2-trifluorometil-fenil)-metanona;

{4-[6-(2-Fenil-etanosulfinil)-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona; y

10 {4-[6-(2-Fenil-etanosulfonil)-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

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

V es -C(O)-;

R² es alquilo C₁-C₁₂ o alqueno C₂-C₁₂;

15 R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆, trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂; y

20 cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₉.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que:

R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆.

25 14. El compuesto de la reivindicación 13, a saber, {4-[6-(3-metil-butilsulfanil)-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

W es -N(R¹)-, donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

V es -C(O)-;

30 R² es aralquilo C₇-C₁₂ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆;

R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-sulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroaril-C₁-C₁₂-cicloalquilo C₃-C₁₂; y

35 cada R¹² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₉ o aralquilo C₇-C₁₉.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que

R³ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C₁-C₆ y trihaloalcoxi C₁-C₆.

40 17. El compuesto de la reivindicación 16, seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

[4-(6-Fenetilamino-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-(2-trifluorometil-fenil)-metanona; y

{4-[6-(Metil-fenetil-amino)-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-(2-trifluorometil-fenil)-metanona.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

W es $-N(R^1)-$, donde R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

V es $-C(O)-$;

R^2 es alquilo C_1-C_{12} o alqueno C_2-C_{12} ;

5 R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-O-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroaril- C_1-C_{12} -cicloalquilo C_3-C_{12} ; y

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

10 **19.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

W es $-N(R^1)S(O)_2-$, donde R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

V es $-C(O)-$;

R^2 es alquilo C_1-C_{12} o alqueno C_2-C_{12} ;

15 R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-O-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroaril- C_1-C_{12} -cicloalquilo C_3-C_{12} ; y

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

20 **20.** El compuesto de la reivindicación 19, en el que:

R^2 es alquilo C_1-C_{12} ; y

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

25 **21.** El compuesto de la reivindicación 20, a saber, {6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico.

22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

W es $-N(R^1)S(O)_2-$, donde R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

V es $-C(O)-$;

30 R^2 es aralquilo C_7-C_{12} no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -sulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-O-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroaril- C_1-C_{12} -cicloalquilo C_3-C_{12} ; y

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

23. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

40 **24.** Un compuesto de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en el que el mamífero es un ser humano.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes de Tipo II, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, dislipidemia, acné, y síndrome metabólico y cualquier combinación de estas.

45 **27.** El compuesto de la reivindicación 26, en el que la enfermedad o afección es diabetes de Tipo II.

- 28. El compuesto de la reivindicación 26, en el que la enfermedad o afección es obesidad.
- 29. El compuesto de la reivindicación 26, en el que la enfermedad o afección es síndrome metabólico.
- 30. El compuesto de la reivindicación 26, en el que la enfermedad o afección es hígado graso.
- 31. El compuesto de la reivindicación 26, en el que la enfermedad o afección es esteatohepatitis no alcohólica.
- 5 32. El compuesto de la reivindicación 26, en el que la enfermedad o afección es acné.