



No. 12-056222- -00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:56:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 204



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE PIRAZOL QUE MODULAN LA ESTEAROIL-COA-
DESATURASA.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG and XENON PHARMACEUTICALS

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza y 3650 Gilmore Way,
Burbany, British Columbia V5G 4W8 Canadá

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 03 de Abril de 2012

P2012/000022

OLARTEM

OLARTE MOURE & ASOC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056222- -00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:56:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000022

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG y XENON
PHARMACEUTICALS INC.

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel y
3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia
V5G 4W8 Canadá.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Canadá

Lugar de Constitución: Suiza y Canadá

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/064672

Fecha Octubre 01, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/039358

Fecha Abril 7, 2011

6

Título (54) DERIVADOS DE PIRAZOL QUE MODULAN LA ESTEAROIL-COA-
DESATURASA.

Clasificación Internacional (51) C07D 403/04; C07D 403/14; C07D 413/14; C07D
417/14; A61K 31/427; A61P 3/04.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 01, 2009

(31) Número de
Solicitud

61/247,634

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha Marzo de 2012



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832 y 09014467



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2010/064672

DALES, Natalie

Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.,
400 Technology Square, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

FU, Jianmin

3170 Quintette Crescent, Coquitlam,
British Columbia V3E 3B6
Canada
Nacionalidad: Estadounidense

JIA, Qi

7633 Buller Avenue,
Burnaby, British Columbia V5J 5M6 .
Canada
Nacionalidad: Canadiense

POKROVSKAIA, Natalia

#202 - 335 Carnarvon Street,
New Westminster, British Columbia V3L 1B9
Canada
Nacionalidad: Canadiense

SUN, Shaoyi

5-1200 Brunette Avenue, Coquitlam, British Columbia V3K 1G3
Canada
Nacionalidad: Canadiense

ZHANG, Zaihui

4038 MacDonald Street, Vancouver,
British Columbia V6L 2N9
Canada
Nacionalidad: Canadiense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0033149

Bogotá D.C., Abril 03 de 2012 - 10:45:41

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455531716	02/04/2012	3.540.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056222-00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:56:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

ACT. 411 PRESENTACION FOLIOS: 204

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 3 de 2012 - 10:45:42

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticiu

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

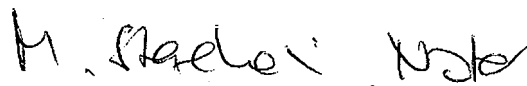
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975/2006

Traducción oficial de un documento que consta originalmente en inglés.

CERTIFICACIÓN

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, Dr. Matthias Staehelin, certifico por el presente documento que la firma anterior es la firma genuina del señor Simon N. Pimstone, ciudadano canadiense, residente en Vancouver, Columbia Británica, Canadá, quien actúa en nombre de Xenon Pharmaceuticals Inc., de Burnaby, Columbia Británica, Canadá, en su calidad de Presidente y Director General, con firma única.

La autenticidad de las firmas se estableció por comparación.

Basilea, Suiza, este día 16 (dieciséis) de marzo de 2009 (dos mil nueve).

(Firmado) M. Staehelin, Notario

Protocolo de Legalización No. 906/2009

Apostilla:

Traductor Oficial
JORGE E. SIENKOWSKI
Licencia 376-1993-Ministerio de Justicia

APOSTILLA:
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Doctor en Jurisprudencia. M. Staehelin

3. Actuando en calidad de: Notario

4. Lleva el sello/estampilla de: (Ilegible).

Certificado

5. En: Basilea.

6. El: 18 de marzo de 2009

7. Por: Cancillería municipal del Cantón de la
ciudad de Basilea.

8. Bajo el No.: 1942/3481

9. Sello / estampilla: Cancillería municipal · Ciudad de Basilea.

10. Firma: Hanna Lauener

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto. La cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Xenon Pharmaceuticals"

Fecha: 31 de marzo de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99 - 13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: lexesex1@ugahon.com

Traducción # 12-877

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

50350-00-PC-T

28200

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Alexander Agudelo
Lina Mosquera
Catalina Barbastefano
Ángela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Carolina Romero
Andrés Alvarado
Gina Arias

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

Xenon Pharmaceuticals Inc.

domiciled in

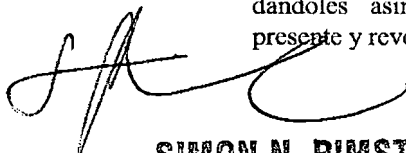
domiciliado en

3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia, Canada, V5G 4W8

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Date/Fecha: 26/February/2009

SIMON N. PIMSTONE
PRESIDENT & CEO

City/Country/Ciudad,País: Burnaby, British Columbia, Canada

Notarial Certification

On this date,

26 February, 2009

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

4730 West 6th Avenue, Vancouver, British Columbia, Canada V6T 1C5

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as

**President & Chief Executive Officer
of Xenon Pharmaceuticals Inc.**

3. That **Xenon Pharmaceuticals Inc.**,
having its principal place of business located in
Burnaby, British Columbia, Canada

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Resolution of the Board of Directors of the Corporation, at the Board of Directors Meeting occurring 1:00 p.m. PST on January 10, 2006, as certified by Karen Gail Corraini, General Counsel & Corporate Secretary, on February 1, 2006.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Dated 26 February, 2009

Signature of Notary Public

Printed Name **Thong Trinh**

My Commission is for as long as I remain a practicing member of the Law Society of British Columbia.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Simon Neil Pimstone
mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

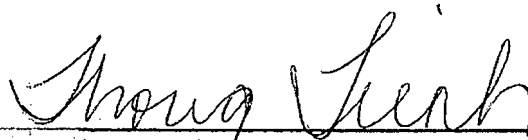
de

3. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



THONG NGOC TRINH
BARRISTER & SOLICITOR

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul General de Colombia en Burnaby, vistos los documentos presentados ante esc Despacho,

CERTIFICA

1o. Que el señor(a) **Thong Trinh**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de notario y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2o. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **Xenon Pharmaceuticals Inc.**, domiciliada en 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia, Canada V5G 4W8, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

3o. Que el señor(a) **Simon Neil Pimstone**, quien firmó el mandato que precede en su carácter de **President & Chief Executive Officer**, y está autorizado para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en _____, a _____.

Certificación No. _____

Derechos _____

Firma del Cónsul

Attestation

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, certify herewith that the above signature is the genuine signature of **Mr. Simon N. Pimstone**, Canadian citizen, residing in Vancouver, British Columbia, Canada, acting for **Xenon Pharmaceuticals Inc.**, in Burnaby, British Columbia, Canada, as President & Chief Executive Officer, with single signature.

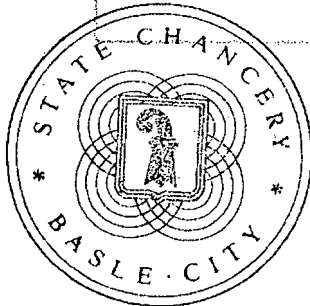
The authenticity of the signature was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 16th (sixteenth) day of March 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin
Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 906/2009

APOSTILLE (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	This official document
2. is signed by <i>Dr. iur. M. Staehelin</i>	
3. in his/her function as <i>off. Notar</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Gemeinde</i>	
Certified 18. März 2009	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>1942/3481</i>	
9. Seal/stamp.	10. Signature: <i>Hanna Lauener</i> Hanna Lauener



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 April 2011 (07.04.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/039358 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 403/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/064672

(22) International Filing Date:

1 October 2010 (01.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/247,634 1 October 2009 (01.10.2009) US

(71) Applicants (for all designated States except US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). XENON PHARMACEUTICALS INC. [CA/CA]; 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DALES, Natalie [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). FU, Jianmin [US/CA]; 3170 Quintette Crescent, Coquitlam, British Columbia V3E 3B6 (CA). JIA, Qi [CA/CA]; 7633 Buller Avenue, Burnaby, British Columbia V5J 5M6 (CA). POKROVSKAIA, Natalia [CA/CA]; #202 - 335 Carnarvon Street, New Westminster, British Columbia V3L 1B9 (CA). SUN, Shaoyi [CA/CA]; 5-1200 Brunette Avenue, Coquitlam, British

Columbia V3K 1G3 (CA). ZHANG, Zaihui [CA/CA]; 4038 MacDonald Street, Vancouver, British Columbia V6L 2N9 (CA).

(74) Agent: CAMPBELL, Lachlan; NOVARTIS PHARMA AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES WHICH MODULATE STEAROYL-COA DESATURASE

(57) Abstract: The present invention provides heterocyclic derivatives that modulate the activity of stearyl-CoA desaturase. Methods of using such derivatives to modulate the activity of stearyl-CoA desaturase and pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

WO 2011/039358 A1

PYRAZOLE DERIVATIVES WHICH MODULATE STEAROYL-COA DESATURASE

The present invention relates generally to the field of inhibitors of stearoyl-CoA desaturase, such as heterocyclic derivatives, and uses for such compounds in treating and/or preventing various human diseases, including those mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) enzymes, preferably SCD1, especially diseases related to elevated lipid levels, cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, dermatological disorders and the like.

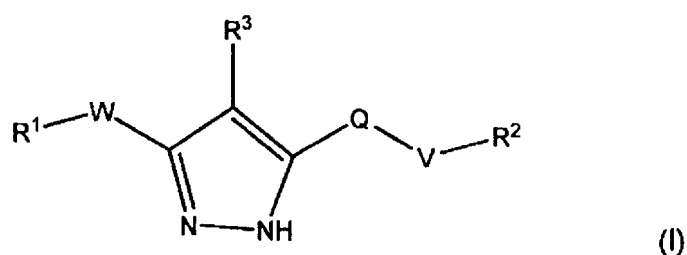
Acyl desaturase enzymes catalyze the formation of a double bond in fatty acids derived from either dietary sources or de novo synthesis in the liver. In mammals, at least three fatty acid desaturases exists, each with differing specificity: delta-9, delta-6, and delta-5, which introduce a double bond at the 9-10, 6-7, and 5-6 positions respectively.

Stearoyl-CoA desaturases (SCDs) act with cofactors (other agents) such as NADPH, cytochrome b5, cytochrome b5 reductase, Fe, and molecular O₂ to introduce a double bond into the C9-C10 position (delta 9) of saturated fatty acids, when conjugated to Coenzyme A (CoA). The preferred substrates are palmitoyl-CoA (16:0) and stearoyl-CoA (18:0), which are converted to palmitoleoyl-CoA (16:1) and oleyl-CoA (18:1), respectively. The resulting mono-unsaturated fatty acids are substrates for further metabolism by fatty acid elongases or incorporation into phospholipids, triglycerides, and cholesterol esters. A number of mammalian SCD genes have been cloned. For example, two genes have been identified in humans (hSCD1 and hSCD5) and four SCD genes have been isolated from mouse (SCD1, SCD2, SCD3, and SCD4). While the basic biochemical role of SCD has been known in rats and mice since the 1970s (Jeffcoat, R. *et al.*, *Eur. J. Biochem.* (1979), Vol. 101, No. 2, pp. 439-445; de Antueno, R. *et al.*, *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), it has only recently been directly implicated in human disease processes.

The two human SCD genes have been previously described: hSCD1 by Brownlie et. al., PCT published patent application, WO 01/62954, and hSCD5 by Brownlie, PCT published patent application, WO 02/26944.

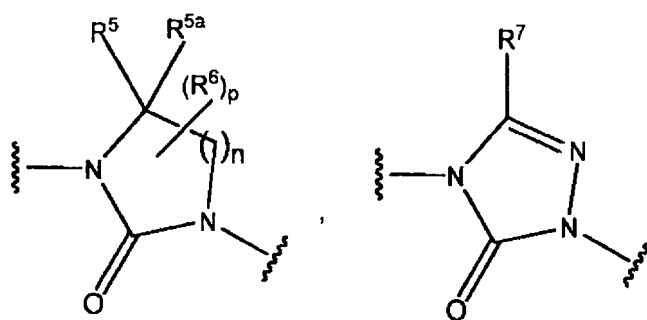
The present invention provides heterocyclic derivatives and pharmaceutical compositions containing such derivatives that are useful in modulating stearyl-CoA desaturase (SCD) activity and regulating lipid levels, especially plasma lipid levels, and which are useful in the treatment of SCD-mediated diseases such as diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, especially diseases related to elevated lipid levels, cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, dermatological disorders and the like.

Accordingly, in one aspect, the invention provides a compound of Formula (I):



wherein,

Q is



W is $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, C_1-C_6 alkylene, C_2-C_6 alkenylene, C_2-C_6 alkynylene or a direct bond;

V is selected from a C_1-C_6 alkylene;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

R¹ is hydrogen, an optionally substituted C₁-C₇alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₇alkoxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₁-C₇alkoxyC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, haloC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl;

R² is C₃-C₇alkyl, haloC₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₇alkoxy, hydroxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkoxyC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl, or and optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl, provided that V-R² is not quinolin-4-ylmethyl when R¹ is an alkyl;

R³ is hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkoxyC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₁₀heterocyclyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, halo, haloC₁-C₄alkyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, or -N(R⁸)₂;

R⁵ and R^{5a} are independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₄alkyl, hydroxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl and C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl;

or R⁵ and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a C₃-C₇cycloalkyl;

R⁶, for each occurrence, is independently selected from C₁-C₆alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₃-C₇cycloalkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₂-C₁₀heterocyclyl, hydroxyC₁-C₄alkyl, haloC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl-N(R⁸)C(O)R¹², -C(O)N(R⁸)R¹², -OC(O)N(R⁸)R¹², -N(R⁸)C(O)OR¹², -N(R⁸)C(O)N(R⁸)R¹², -OR¹², -SR¹², -N(R⁸)R¹², -S(O)_tR¹², -N(R⁸)S(O)₂R¹², -S(O)₂N(R⁸)R¹², -OS(O)₂N(R⁸)R¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -N(R⁸)C(=N(R^{8a}))N(R⁸)R¹², -N(R⁸)C(=S)N(R⁸)R¹², -N(R⁸)((R^{8a})N=)CR¹², and -C(=N(R^{8a}))N(R⁸)R¹²;

or R⁵ and R⁸ on adjacent carbons together to form a C₃-C₇cycloalkyl or C₆-C₁₀aryl;

R⁷ is hydrogen, C₁-C₇alkyl, haloC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₃-C₇cycloalkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₂-C₁₀heterocyclyl, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl or aralkyl;

R⁸, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C₁-C₇alkyl,

hydroxyC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₂-C₁₀heterocyclyl and aralkyl; and

R^{8a}, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C₁-C₇alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, and cyano;

R¹², for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C₃-C₇alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₇alkoxy, hydroxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkoxyC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, haloC₁-C₄alkyl, aralkyl, aralkyloxy, C₂-C₁₀heterocyclyl, C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, and C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, the invention provides methods of treating an SCD-mediated disease or condition in a mammal, preferably a human, wherein the methods comprise administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the invention as set forth above.

In another aspect, the invention provides compounds or pharmaceutical compositions useful in treating, preventing and/or diagnosing a disease or condition relating to SCD biological activity such as the diseases encompassed by cardiovascular disorders and/or metabolic syndrome (including dyslipidemia, insulin resistance and obesity).

In another aspect, the invention provides compounds or pharmaceutical compositions useful in treating, preventing and/or diagnosing a disease or condition relating to SCD biological activity such as the diseases encompassed by dermatological disorders including acne.

In another aspect, the invention provides methods of preventing or treating a disease or condition related to elevated lipid levels, such as plasma lipid levels, especially elevated triglyceride or cholesterol levels, in a patient afflicted with such elevated levels, comprising administering to said patient a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound or composition as disclosed herein. The present invention also

relates to novel compounds having therapeutic ability to reduce lipid levels in an animal, especially triglyceride and cholesterol levels.

In another aspect, the invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention as set forth above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient. In one embodiment, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the compound is present in an amount effective to modulate triglyceride level or to treat diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism when administered to an animal, preferably a mammal, most preferably a human patient. In one embodiment, an animal, such as a human, has an elevated lipid level, such as elevated plasma triglycerides or cholesterol, before administration of said composition and said compound is present in an amount effective to reduce said lipid level.

In another aspect, the invention provides methods for treating a patient for, or protecting a patient from developing, a disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD), which methods comprise administering to a patient afflicted with such disease or condition, or at risk of developing such disease or condition, a therapeutically effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that inhibits activity of SCD in a patient when administered thereto.

In another aspect, the invention provides methods for treating a range of diseases involving lipid metabolism and/or lipid homeostasis utilizing compounds identified by the methods disclosed herein. In accordance therewith, there is disclosed herein a range of compounds having said activity, based on a screening assay for identifying, from a library of test compounds, a therapeutic agent which modulates the biological activity of said SCD and is useful in treating a human disorder or condition relating to serum levels of lipids, such as triglycerides, VLDL, HDL, LDL, and/or total cholesterol.

Definitions

Certain chemical groups named herein are preceded by a shorthand notation indicating the total number of carbon atoms that are to be found in the indicated chemical group. For example, C₇-C₁₂alkyl describes an alkyl group, as defined below, having a total of 7 to 12 carbon atoms; C₄-C₁₂cycloalkyl describes a cycloalkyl group, as defined below, having a total of 4 to 12 carbon atoms; and a C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl describes an arylalkyl group, as defined below, wherein the aryl group has a total of 6 to . The total number of carbons in the shorthand notation does not include carbons that may exist in substituents of the group described.

Accordingly, as used in the specification and appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

"Cyano" refers to the -CN radical;

"Hydroxy" refers to the -OH radical;

"Nitro" refers to the -NO₂ radical;

"Amino" refers to the -N(R¹⁴)₂ radical;

"Mercapto" refers to the -SR¹⁴ radical;

"Carboxy" refers to the -COOH radical;

"Trifluoromethyl" refers to the -CF₃ radical;

"Trifluoromethoxy" refers to the -OCF₃ radical;

"Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having from one to twelve carbon atoms, preferably one to eight carbon atoms, one to seven carbon atoms, one to six carbon atoms or one to four carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), and the like. An alkyl group may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, cyano, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, -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, -

$N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl (e.g. tolyl), heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and each t is 1 to 2.

"Alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical group consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing at least one double bond, having from two to twelve carbon atoms, preferably two to eight carbon atoms or two to six carbon atoms and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Examples of alkenyl groups include ethenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, and the like. An alkenyl group may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Alkynyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical group consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing at least one triple bond, having from two to twelve carbon atoms, preferably two to eight carbon atoms or two to six carbon atoms and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. An alkynyl group may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Alkylene" refers to a straight or branched divalent saturated hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen atoms, having from one to twelve carbon atoms, preferably from 1 to 6 carbon atoms, more preferable from 1 to 4 carbon atoms and linking the rest of the molecule to a radical group. Examples of alkylene groups include methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, and the like. The alkylene is attached to the rest of the molecule through a single bond and to the radical group through a single bond. The points of attachment of the alkylene to the rest of the molecule and to the radical group can be through one carbon or any two carbons within the chain. An alkylene group may be optionally substituted by one or more of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, and $-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as generally defined above. The alkyl part of the alkoxy radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl radical.

"Alkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_b-O-R_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an alkylene radical as defined above. The oxygen atom may be bonded to any carbon in the alkyl and alkylene radical. The alkyl and alkylene part of the alkoxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl and an alkylene, respectively.

"Aryl" refers to aromatic monocyclic or multicyclic hydrocarbon ring system consisting only of hydrogen and carbon and containing from six to nineteen carbon atoms, preferably six to ten carbon atoms, where the ring system is aromatic. Aryl groups

include, but are not limited to groups such as fluorenyl, phenyl and naphthyl. An aryl may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O),R^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O),R^{16}$, and $-R^{15}-S(O),N(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Arylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_bR_c$ where R_b is an alkylene radical as defined above and R_c is an aryl radical as defined above. Examples of arylalkyl groups include benzyl, phenylethyl, 2-naphthylprop-1-yl and the like. The aryl part of the arylalkyl radical may be optionally substituted as described above for an aryl group. The alkyl part of the arylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Aryloxy" refers to a radical of the formula $-OR_c$ where R_c is an aryl group as defined above. The aryl part of the aryloxy radical may be optionally substituted as defined above for an aryl group.

"Arylalkyloxy" refers to a radical of the formula $-OR_d$ where R_d is an arylalkyl group as defined above. The arylalkyl part of the arylalkyloxy radical may be optionally substituted as defined above for an arylalkyl.

"Cycloalkyl" refers to a stable non-aromatic monocyclic or bicyclic hydrocarbon radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, having from three to fifteen carbon atoms, preferably having from three to twelve carbon atoms or from three to seven

atoms, and which is saturated or unsaturated, but not aromatic, and is attached to the rest of the molecule by a single bond. Examples of cycloalkyls include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, decalyl and the like. Cycloalkyl radicals may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

"Cycloalkylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_bR_d$ where R_b is an alkylene radical as defined above and R_d is a cycloalkyl radical as defined above. The cycloalkyl part of the cycloalkylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a cycloalkyl radical. The alkylene part of the cycloalkylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkylene radical.

"Halo" refers to bromo, chloro, fluoro or iodo.

"Haloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above. Examples of haloalkyl groups include trifluoromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethyl, 3-bromo-2-fluoropropyl, 1-bromomethyl-2-bromoethyl, and the like. The alkyl part of the haloalkyl radical may optionally be further substituted as defined above for an alkyl group.

"Heterocyclyl" refers to a stable 3- to 18-membered, non-aromatic ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group

consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, preferably having from two to ten carbon atoms. The heterocyclyl radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems, wherein the fused or bridged rings may be saturated, partially unsaturated, or aromatic. For the purposes of this invention, a ring system containing heteroatoms is considered to be a heterocyclyl if the point of attachment to another moiety is on a non-aromatic ring. Nitrogen or sulfur atoms in the heterocyclyl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally alkylated/substituted. Examples of such heterocyclyl radicals include, but are not limited to, dioxolanyl, decahydroisoquinolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, trithianyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholyl, thiomorpholyl, 1-oxo-thiomorpholyl, and 1,1-dioxo-thiomorpholyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, and quinuclidinyl. Heterocyclyl radicals may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, cyano, oxo, thio, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2; and where each of the above substituents is unsubstituted.

"Heterocyclylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_bR_f$ where R_b is an alkylene radical as defined above and R_f is a heterocyclyl radical as defined above, and if the heterocyclyl is a nitrogen-containing heterocyclyl, the heterocyclyl may be attached to the alkylene radical at the nitrogen atom or at a carbon atom. The alkylene part of the heterocyclylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkylene group. The heterocyclyl part of the heterocyclylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a heterocyclyl group.

"Heteroaryl" refers to a 5- to 18-membered aromatic ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, preferably having from one to ten carbon atoms. A heteroaryl radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems, wherein the fused or bridged ring system may be saturated, partially saturated or aromatic. For the purposes of this invention, a ring system that includes heteroatoms is a heteroaryl if the point of attachment to another moiety is an aromatic ring. Nitrogen or sulfur atoms in the heteroaryl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally alkylated/substituted. Examples include, but are not limited to, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzindolyl, benzothiadiazolyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl, benzo[b]thiophenyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzo[c][1,2,5]oxadiazolyl, benzo[c][1,2,5]thiadiazolyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, furanyl, furanonyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, indoliziny, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, and thiophenyl. A heteroaryl may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, cyano, oxo, thioxo, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl and where t is 1 to 2.

"Heteroarylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_bR_t$, where R_b is an alkylene as

defined above and R_g is a heteroaryl radical as defined above. The heteroaryl part of the heteroarylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a heteroaryl group. The alkylene part of the heteroarylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkylene group.

"Hydroxyalkyl" refers to an alkyl radical as defined above in which one or more (preferably one, two or three) hydrogen atoms have been replaced with a hydroxy group. The hydroxy group may be attached to the alkyl radical on any carbon within the alkyl radical. A hydroxyalkyl group may be optionally further substituted as defined above for an alkyl group.

"A multi-ring structure" refers to a multicyclic ring system comprised of two to four rings wherein the rings are independently selected from cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl as defined above. Each cycloalkyl may be optionally substituted as defined above for a cycloalkyl group. Each aryl may be optionally substituted as defined above for an aryl group. Each heterocyclyl may be optionally substituted as defined above for a heterocyclyl group. Each heteroaryl may be optionally substituted as defined above for a heteroaryl group. The rings may be attached to each other through direct bonds or some or all of the rings may be fused to each other.

"Prodrugs" is meant to indicate a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound of the invention. Thus, the term "prodrug" refers to a metabolic precursor of a compound of the invention that is pharmaceutically acceptable. A prodrug may be inactive when administered to a subject in need thereof, but is converted *in vivo* to an active compound of the invention. Prodrugs are typically rapidly transformed *in vivo* to yield the parent compound of the invention, for example, by hydrolysis in blood or conversion in the gut or liver. The prodrug compound often offers advantages of solubility, tissue compatibility or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

A discussion of prodrugs is provided in Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

The term "prodrug" is also meant to include any covalently bonded carriers which release the active compound of the invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of the invention may be prepared by modifying functional groups present in the compound of the invention in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound of the invention. Prodrugs include compounds of the invention wherein a hydroxy, amino or mercapto or acid group is bonded to any group that, when the prodrug of the compound of the invention is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxy, free amino or free mercapto or acid group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol or amides of amine functional groups in the compounds of the invention and the like.

"Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent. A skilled artisan will recognize unstable combinations of substituents.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

"Pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient" includes without limitation any adjuvant, carrier, excipient, glidant, sweetening agent, diluent, preservative, dye/colorant, flavor enhancer, surfactant, wetting agent, dispersing agent, suspending agent, stabilizer, isotonic agent, solvent, or emulsifier which has been approved by the United States Food and Drug Administration as being acceptable for use in humans or domestic animals.

"Pharmaceutically acceptable salt" includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable base addition salts.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases, which do not have undesirable biological activity or other undesirable activity, and which are formed with inorganic acids such as, but not limited to, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as, but not limited to, acetic acid, 2,2-dichloroacetic acid, adipic acid, alginic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, 4-acetamidobenzoic acid, camphoric acid, camphor-10-sulfonic acid, capric acid, caproic acid, caprylic acid, carbonic acid, cinnamic acid, citric acid, cyclamic acid, dodecylsulfuric acid, ethane-1,2-disulfonic acid, ethanesulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, formic acid, fumaric acid, galactaric acid, gentisic acid, glucoheptonic acid, gluconic acid, glucuronic acid, glutamic acid, glutaric acid, 2-oxo-glutaric acid, glycerophosphoric acid, glycolic acid, hippuric acid, isobutyric acid, lactic acid, lactobionic acid, lauric acid, maleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, mucic acid, naphthalene-1,5-disulfonic acid, naphthalene-2-sulfonic acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, nicotinic acid, oleic acid, orotic acid, oxalic acid, palmitic acid, pantoic acid, propionic acid, pyroglutamic acid, pyruvic acid, salicylic acid, 4-aminosalicylic acid, sebacic acid, stearic acid, succinic acid, tartaric acid, thiocyanic acid, *p*-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, undecylenic acid, and the like.

"Pharmaceutically acceptable base addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids, which do not have undesirable biological activity or other undesirable activity. These salts are prepared from addition of

an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from inorganic bases include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Preferred inorganic salts are the ammonium, sodium, potassium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as ammonia, isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, diethanolamine, ethanolamine, deanol, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, benethamine, benzathine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, triethanolamine, tromethamine, purines, piperazine, piperidine, *N*-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline and caffeine.

Often crystallizations produce a solvate of the compound of the invention. As used herein, the term "solvate" refers to an aggregate that comprises one or more molecules of a compound of the invention with one or more molecules of solvent. The solvent may be water, in which case the solvate may be a hydrate. Alternatively, the solvent may be an organic solvent. Thus, the compounds of the present invention may exist as a hydrate, including a monohydrate, dihydrate, hemihydrate, sesquihydrate, trihydrate, tetrahydrate and the like, as well as the corresponding solvated forms. The compound of the invention may be true solvates, while in other cases, the compound of the invention may merely retain adventitious water or be a mixture of water plus some adventitious solvent.

A "pharmaceutical composition" refers to a formulation of a compound of the invention and a medium generally accepted in the art for the delivery of the biologically active compound to mammals, e.g., humans. Such a medium includes all pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients thereof.

"Therapeutically effective amount" refers to that amount of a compound of the invention which, when administered to a mammal, preferably a human, is sufficient to effect treatment, as defined below, of an SCD-mediated disease or condition in the mammal, preferably a human. The amount of a compound of the invention which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the condition and its severity, and the age and body weight of the mammal to be treated, but can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to his own knowledge and to this disclosure.

"Treating" or "treatment" as used herein covers the treatment of the disease or condition of interest in a mammal, preferably a human, having the disease or disorder of interest, and includes: (i) preventing the disease or condition from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the condition but has not yet been diagnosed as having it; (ii) inhibiting the disease or condition, e.g., arresting its development; (iii) relieving the disease or condition, e.g., causing regression of the disease or condition; or (iv) reducing the risk of developing the disease or condition.

As used herein, the terms "disease" and "condition" may be used interchangeably or may be different in that the particular malady or condition may not have a known causative agent (so that etiology has not yet been worked out) and it is therefore not yet recognized as a disease but only as an undesirable condition or syndrome, wherein a more or less specific set of symptoms have been identified by clinicians.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)- or, as (*D*)- or (*L*)- for amino acids. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optically active (+) and (-), (*R*)- and (*S*)-, or (*D*)- and (*L*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques, such as HPLC using a chiral column. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and

unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both *E* and *Z* geometric isomers. Likewise, all tautomeric forms are also intended to be included.

A "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures, which are not interchangeable. The present invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and includes "enantiomers", which refers to two stereoisomers whose molecules are nonsuperimposable mirror images of one another.

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labeled compounds of the invention wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention comprises isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{31}P and ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations Sections using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

The chemical naming protocol and structure diagrams used herein employ and rely on the chemical naming features as utilized by Chemdraw versions 10.0 or 11.0 (available from CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) or ISIS draw version 2.5 (available from MDL information systems).

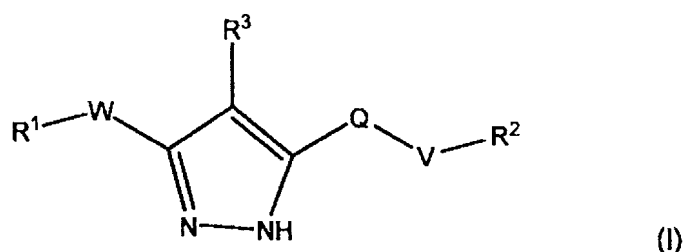
Embodiments of the Invention

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises", "comprised of", "comprising" or "comprising of", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps and therefore inclusive and open-ended in that additional elements.

Various embodiments of the invention are described below. It will be appreciated that the features specified in each embodiment may be combined with other specified features, to provide further embodiments.

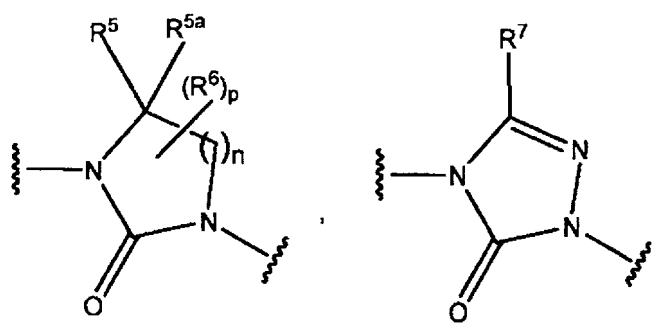
One embodiment of the invention is a compound of Formula (I):

Accordingly, in one aspect, the invention provides a compound of Formula (I):



wherein,

Q is



W is $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, C_1-C_8 alkylene, C_2-C_6 alkeneylene, C_2-C_6 alkynylene or a direct bond;

V is selected from a C_1-C_6 alkylene;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

R^1 is hydrogen, an optionally substituted C_1-C_7 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_7 alkoxy, hydroxy C_1-C_4 alkyl, C_1-C_7 alkoxy C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl, halo C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_2-C_{10} heterocyclyl, an optionally substituted C_2-C_{10} heterocyclyl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl, or an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl C_1-C_4 alkyl;

R^2 is C_3-C_7 alkyl, halo C_1-C_4 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_7 alkoxy, hydroxy, hydroxy C_1-C_4 alkyl, C_1-C_6 alkoxy C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl, an optionally substituted C_2-C_{10} heterocyclyl, or and optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl, provided that V- R^2 is not quinolin-4-ylmethyl when R^1 is an alkyl;

R^3 is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy C_1-C_4 alkyl, C_1-C_6 alkoxy C_1-C_4 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, C_3-C_7 cycloalkyl C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heterocyclyl, C_6-C_{10} aryl, C_6-C_{10} aryl C_1-C_4 alkyl, C_1-C_{10} heteroaryl, halo, halo C_1-C_4 alkyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, or $-N(R^8)_2$;

R^5 and R^{5a} are independently selected from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, halo C_1-C_4 alkyl, hydroxy, hydroxy C_1-C_4 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_7 cycloalkyl C_1-C_4 alkyl and C_6-C_{10} aryl C_1-C_4 alkyl;

or R^5 and R^{5a} are together to form an oxo ($=O$) group, or to form a C_3-C_7 cycloalkyl;

R^6 , for each occurrence, is independently selected from C_1 - C_6 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, C_2 - C_{10} heterocyclyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl- $N(R^8)C(O)R^{12}$, - $C(O)N(R^8)R^{12}$, - $OC(O)N(R^8)R^{12}$, - $N(R^8)C(O)OR^{12}$, - $N(R^8)C(O)N(R^8)R^{12}$, - OR^{12} , - SR^{12} , - $N(R^8)R^{12}$, - $S(O)_2R^{12}$, - $N(R^8)S(O)_2R^{12}$, - $S(O)_2N(R^8)R^{12}$, - $OS(O)_2N(R^8)R^{12}$, - $C(O)R^{12}$, - $OC(O)R^{12}$, - $N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$, - $N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$, - $N(R^8)((R^{8a})N=)CR^{12}$, and - $C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$;

or R^5 and R^6 on adjacent carbons together to form a C_3 - C_7 cycloalkyl or C_6 - C_{10} aryl;

R^7 is hydrogen, C_1 - C_7 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, C_2 - C_{10} heterocyclyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl or aralkyl;

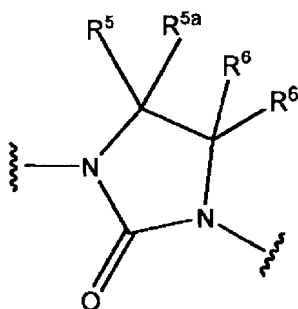
R^8 , for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C_1 - C_7 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_1 - C_{10} heteroaryl, C_2 - C_{10} heterocyclyl and aralkyl; and

R^{8a} , for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C_1 - C_7 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, and cyano;

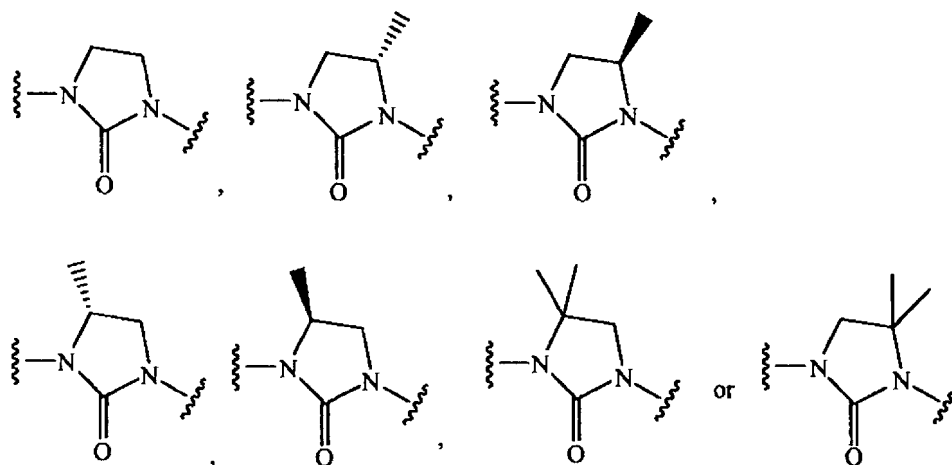
R^{12} , for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C_3 - C_7 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_7 alkoxy, hydroxy, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, halo C_1 - C_4 alkyl, aralkyl, aralkyloxy, C_2 - C_{10} heterocyclyl, C_2 - C_{10} heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, and C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_4 alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

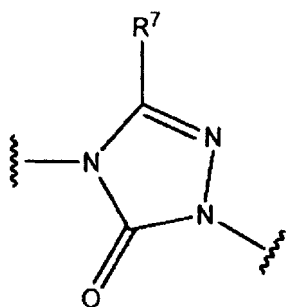
In one embodiment, the invention provides compounds of formula (I) wherein Q is



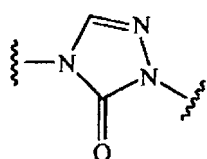
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein Q is



In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein Q is



In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein Q is



In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein W is - $N(R^8)C(O)-$, and R^1 is hydrogen, C_1-C_7 alkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl, an optionally substituted $C_6-C_{10}aryl/C_1-C_4$ alkyl or an optionally substituted $C_1-C_{10}heteroaryl/C_1-C_4$ alkyl. In one aspect of this embodiment, the aryl or heteroaryl group of $C_6-C_{10}aryl$, $C_6-C_{10}aryl/C_1-C_4$ alkyl, $C_1-C_{10}heteroaryl$ or $C_1-C_{10}heteroaryl/C_1-C_4$ alkyl are

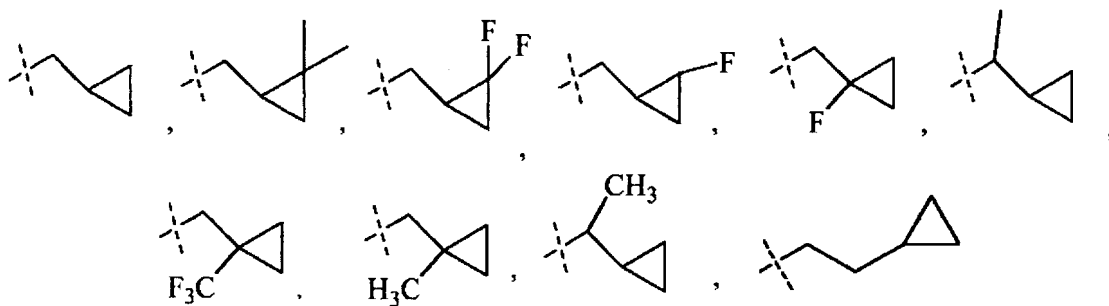
optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halo, C₁-C₆haloalkyl, cyano, nitro, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀aryl C₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₆alkyl, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶, and -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, or C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; each R¹⁵ is independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R¹⁶ is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

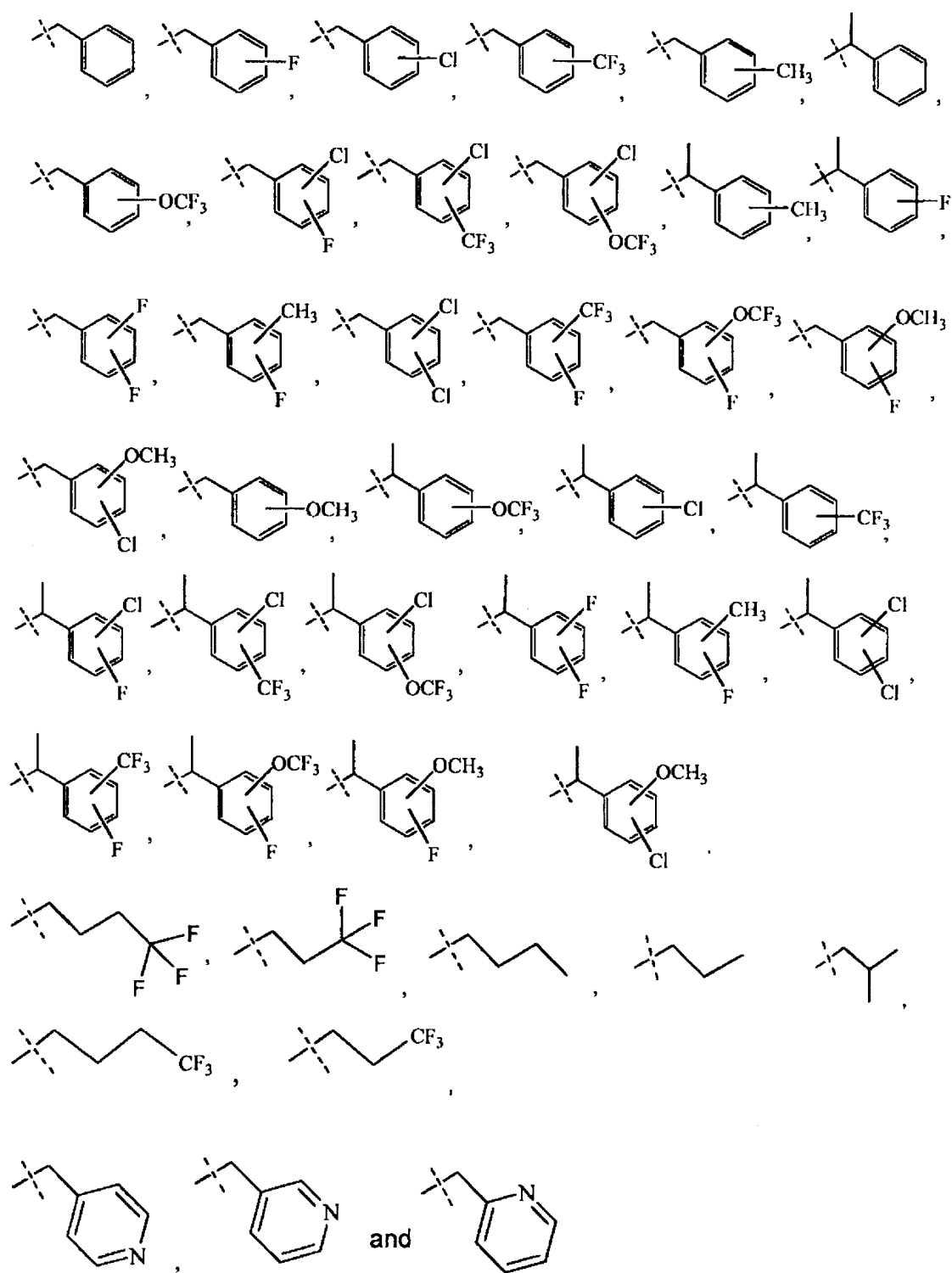
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein W is a direct bond and R¹ is an optionally substituted C₆-C₁₀aryl or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl. In one aspect of this embodiment, the aryl or heteroaryl group of R¹ are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halo, C₁-C₆haloalkyl, cyano, nitro, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀aryl C₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₆alkyl, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶, and -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, or C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; each R¹⁵ is independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R¹⁶ is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein R² is

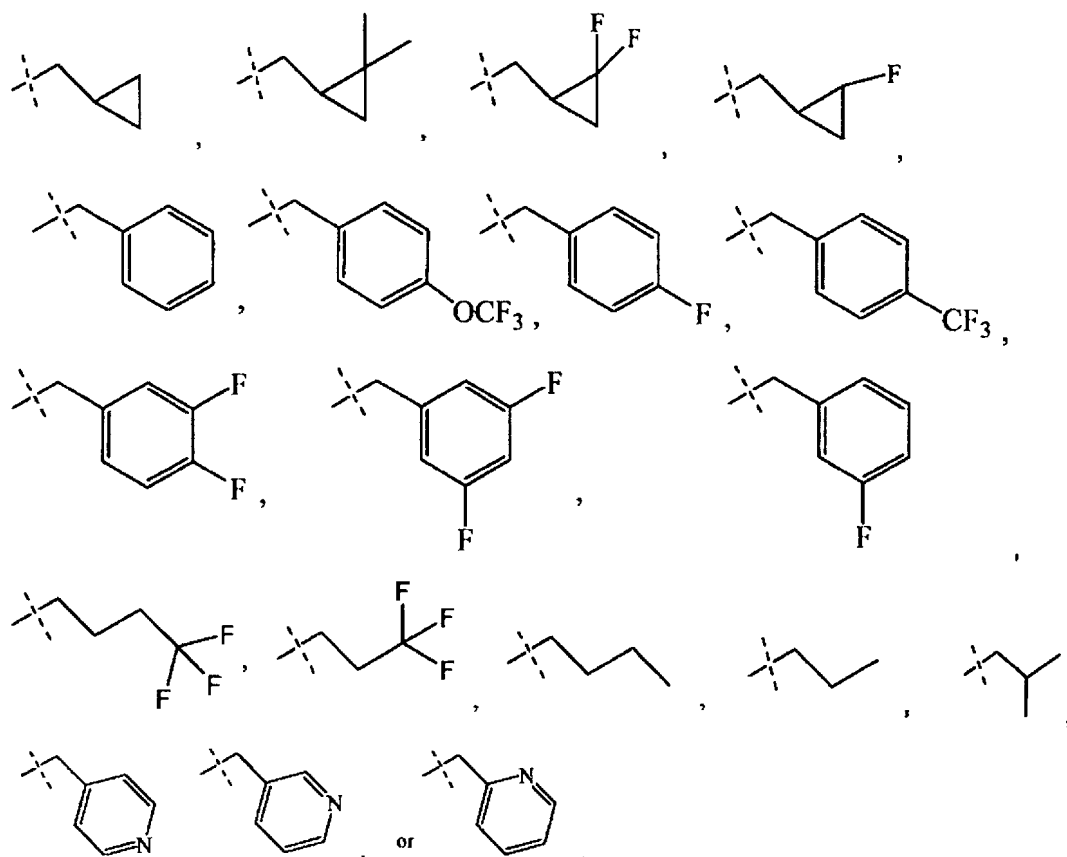
hydroxy, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, haloC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, an optionally substituted C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyloxy or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl. In one aspect of this embodiment, the aryl group of the arylalkyloxy, the cycloalkyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halo, C₁-C₆haloalkyl, cyano, nitro, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀aryl C₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₆alkyl, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶, and -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, or C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; each R¹⁵ is independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R¹⁶ is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein V-R² is selected from the group consisting of:





In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein -V-R² is



In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein R^5 and R^{5a} both hydrogen.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein R^5 and R^{5a} are each independently selected from hydrogen or a C_1 - C_4 alkyl.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein R^5 and R^{5a} are each independently selected from a C_1 - C_4 alkyl.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein R^7 is hydrogen.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein n is 1.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein n is 2.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein p is 0.

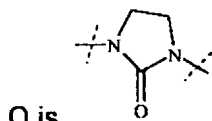
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein p is 1 and R⁶ is selected from a C₁-C₄alkyl.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein p is 2 and R⁶ is selected from a C₁-C₄alkyl.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein R⁷ is hydrogen.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein R⁷ is a C₁-C₄alkyl.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein;



W is -N(R⁸)C(O)-;

V is a C₁-C₆alkylene;

R¹ is hydrogen, C₁-C₇alkyl, haloC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, an optionally substituted C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl;

R² is hydroxy, C₃-C₇alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl;

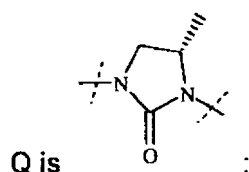
R³ is hydrogen; and

R⁸ is hydrogen or C₁-C₄alkyl.

In one aspect of this embodiment, each aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl portion of an R¹ or R² group is independently optionally substituted with one or more substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halo, C₁-C₆haloalkyl, cyano, nitro, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀aryl C₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-

C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₆alkyl, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶, and -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, or C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; each R¹⁵ is independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R¹⁶ is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



W is -N(R⁶)C(O)-;

V is a C₁-C₆alkylene;

R¹ is hydrogen, an optionally substituted aralkyl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl;

R² is C₃-C₇alkyl, haloC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl;

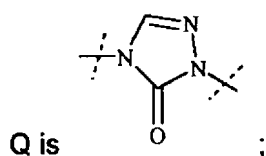
R³ is hydrogen; and

R⁸ is hydrogen.

In one aspect of this embodiment, each aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl portion of an R¹ or R² group is independently optionally substituted with one or more substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halo, C₁-C₆haloalkyl, cyano, nitro, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₆alkyl, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶, and -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-

C₇cycloalkylalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, or C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; each R¹⁵ is independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R¹⁶ is C₁-C₈alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



W is -N(R⁸)C(O)- or a direct bond;

V is a C₁-C₆alkylene;

R¹ is hydrogen, C₃-C₇alkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, an optionally substituted C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl;

R² is a C₁-C₄alkyl, haloC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl;

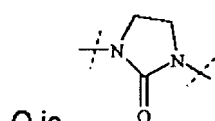
R³ is hydrogen; and

R⁸ is hydrogen or C₁-C₄alkyl.

In one aspect of this embodiment, each aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl portion of an R¹ or R² group is independently optionally substituted with one or more substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halo, C₁-C₆haloalkyl, cyano, nitro, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₆alkyl, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶, and -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, or C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; each R¹⁵ is

independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R^{1b} is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl/C₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀aryl/C₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclyl/C₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein;

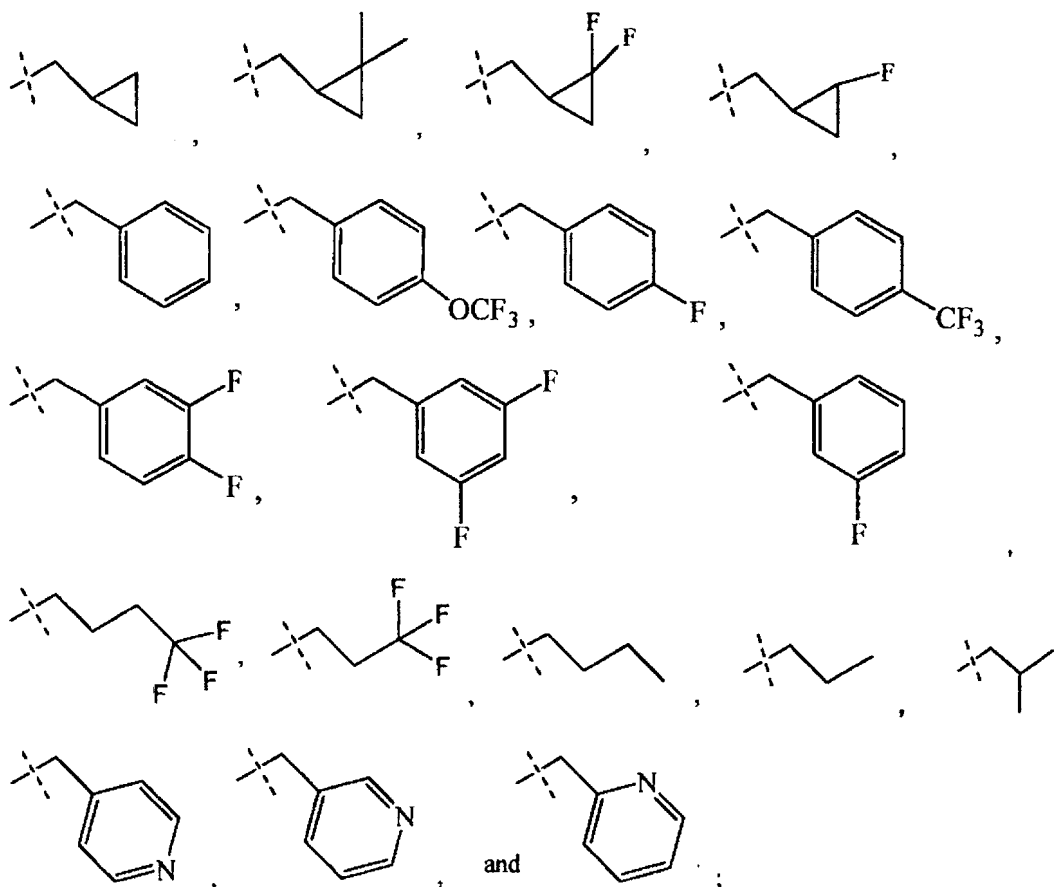


Q is

W is -N(R⁸)C(O)-;

R¹ is hydrogen, C₁-C₇alkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl/C₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl/C₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl/C₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl/C₁-C₄alkyl;

-V-R² is selected from the group consisting of:

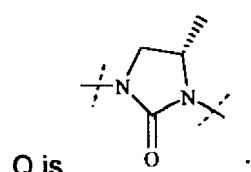


R^3 is hydrogen; and

R^8 is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

In one aspect of this embodiment, each aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl portion of an R^1 group is optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, cyano, nitro, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_8 heterocyclyl, C_2 - C_8 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_6 alkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkylalkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, or C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_4 alkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched C_1 - C_6 alkylene or C_1 - C_6 alkenylene chain; and each R^{16} is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl or C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_4 alkyl; and where each t is 1 to 2.

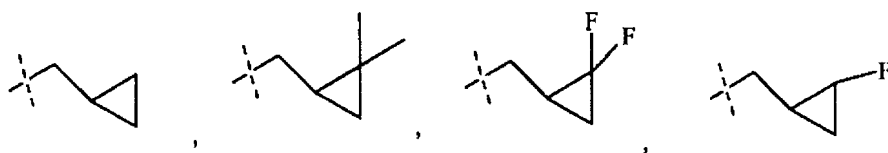
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein

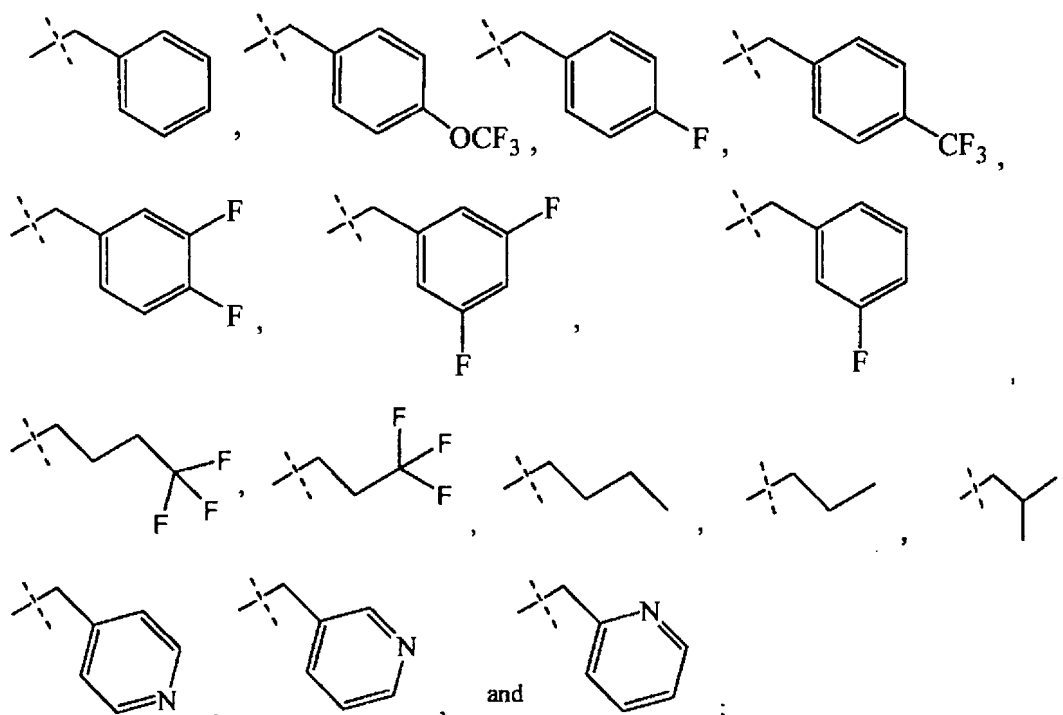


W is $-N(R^6)C(O)-$;

R^1 is hydrogen, an optionally substituted aralkyl, or an optionally substituted C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_4 alkyl;

$-V-R^2$ is selected from the group consisting of:



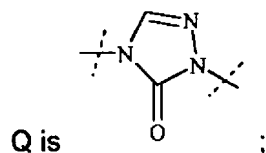


R^3 is hydrogen; and

R^8 is hydrogen.

In one aspect of this embodiment, each aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl portion of an R^1 group is optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, cyano, nitro, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_6 alkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkylalkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, or C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_4 alkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched C_1 - C_6 alkylene or C_1 - C_6 alkenylene chain; and each R^{16} is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl or C_1 - C_{10} heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

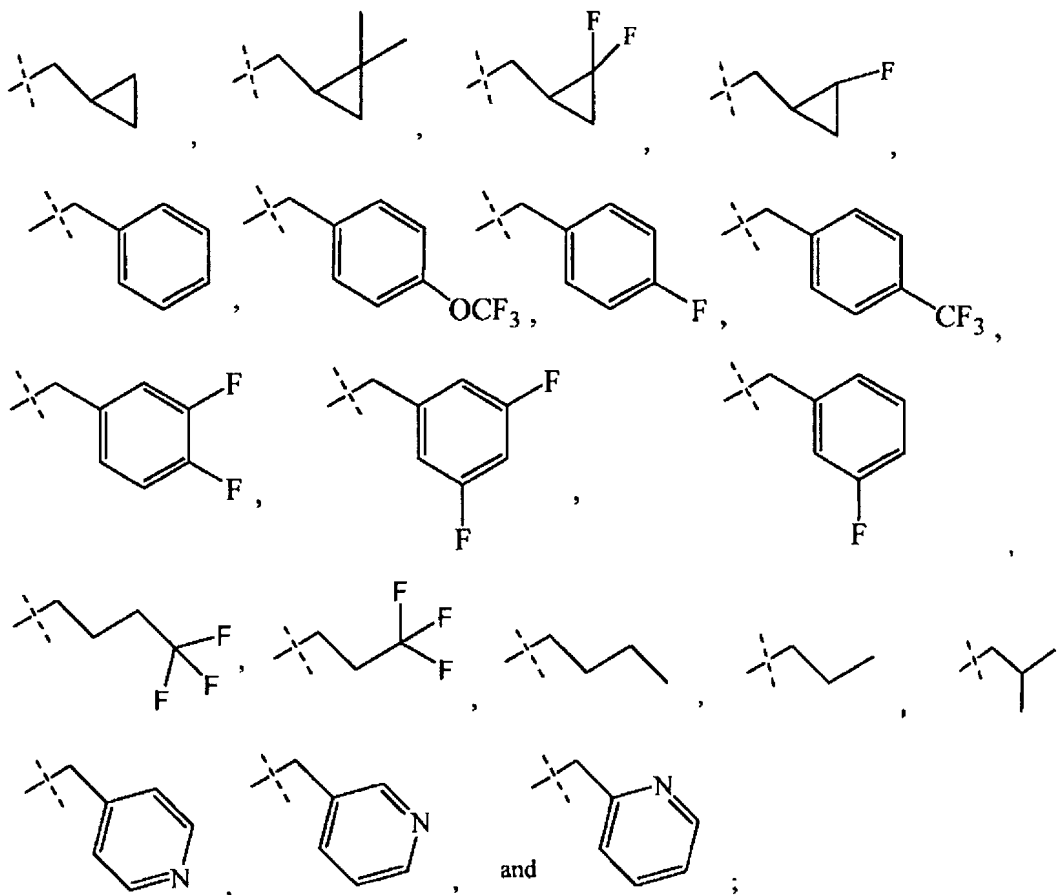
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



W is $-N(R^8)C(O)-$ or a direct bond;

R^1 is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, an optionally substituted C_6 - C_{10} aryl, an optionally substituted C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, an optionally substituted C_3 - C_7 cycloalkyl, an optionally substituted C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, an optionally substituted C_2 - C_{10} heterocyclyl, an optionally substituted C_2 - C_{10} heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, an optionally substituted C_1 - C_{10} heteroaryl, or an optionally substituted C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_4 alkyl;

$-V-R^2$ is selected from the group consisting of:



R^3 is hydrogen; and

R^8 is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

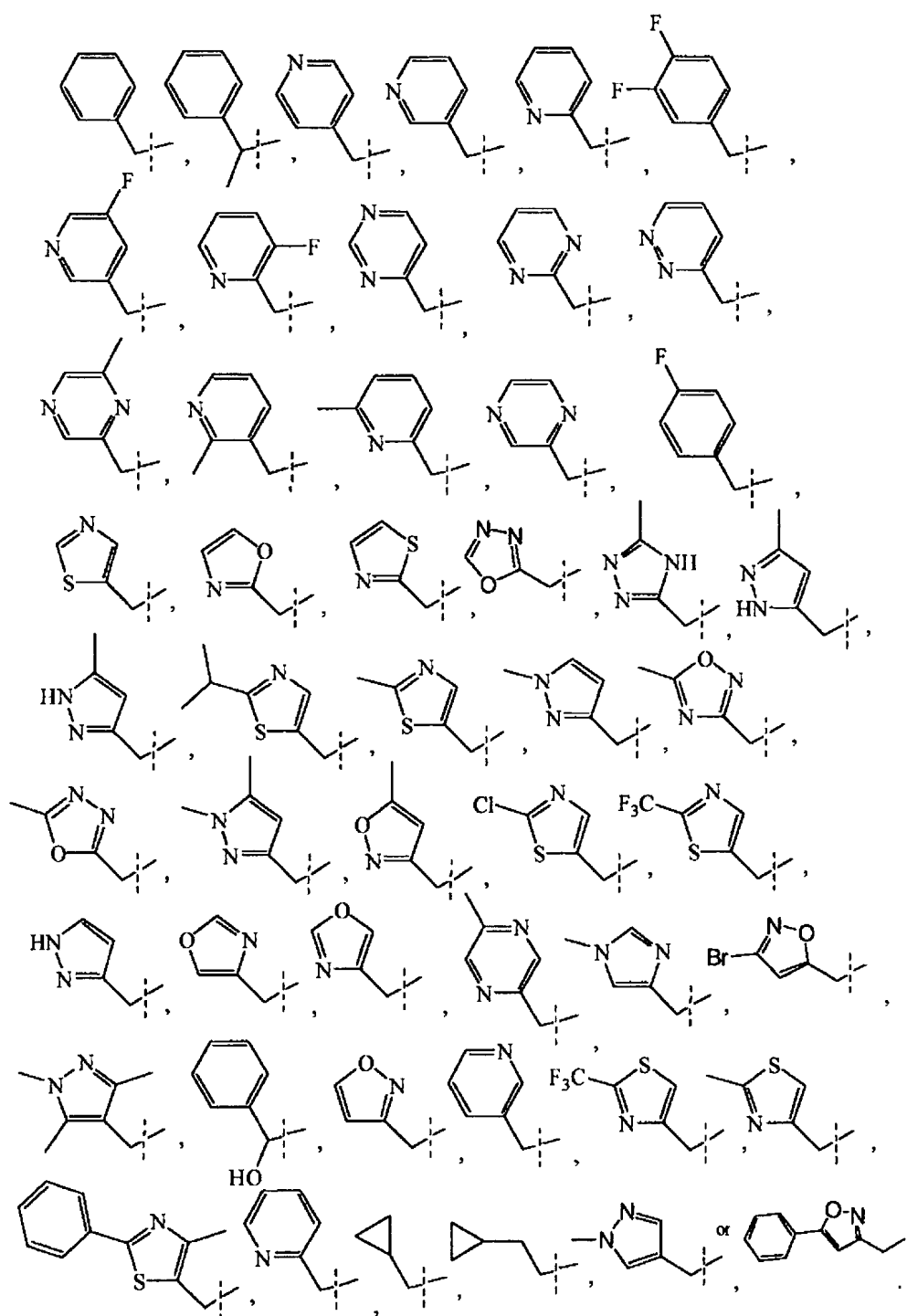
In one aspect of this embodiment, each aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl portion of an R^1 group is optionally substituted with one or more substituents

independently selected from C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halo, C₁-C₆haloalkyl, cyano, nitro, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀aryl C₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₆alkyl, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶, and -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, or C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; each R¹⁵ is independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R¹⁶ is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

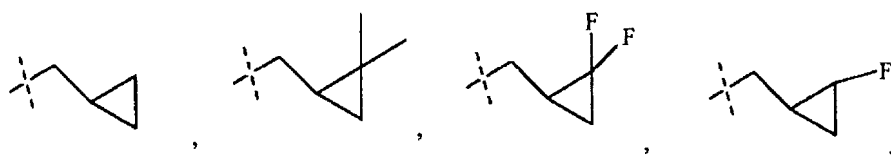
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein

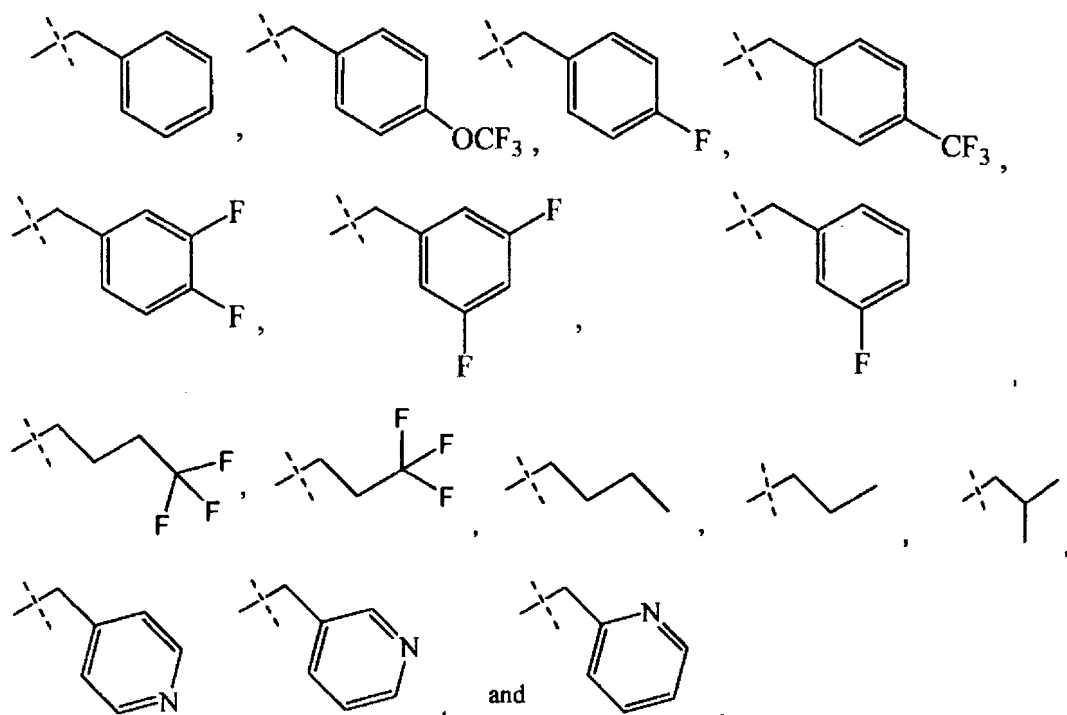
W is -N(R⁶)C(O)-, and

R¹ is hydrogen, C₁-C₄alkyl,



In one aspect of this embodiment, $-V-R^2$ is selected from the group consisting of:

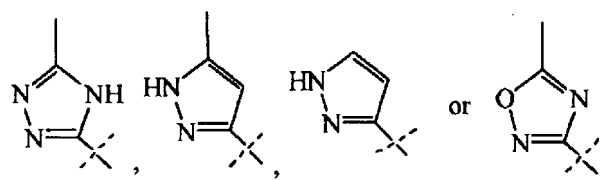




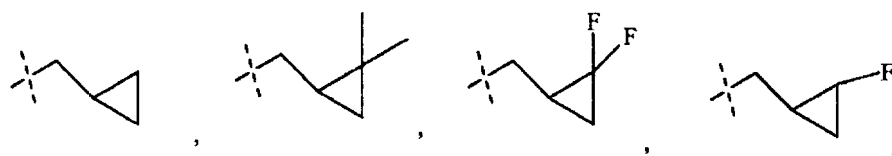
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein

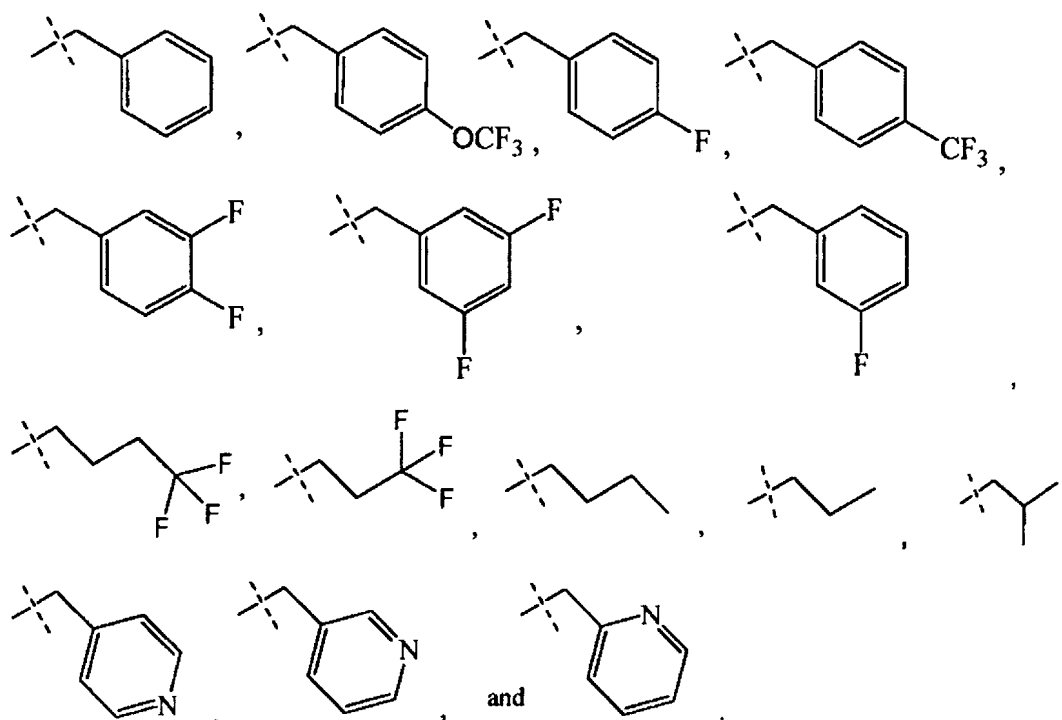
W is a direct bond and

R_1 is

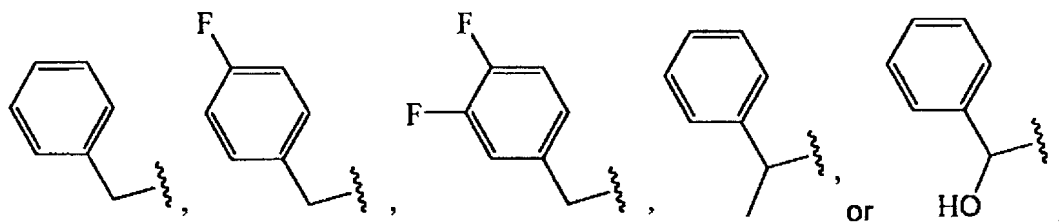


In one aspect of this embodiment, $-V-R^2$ is selected from the group consisting of:

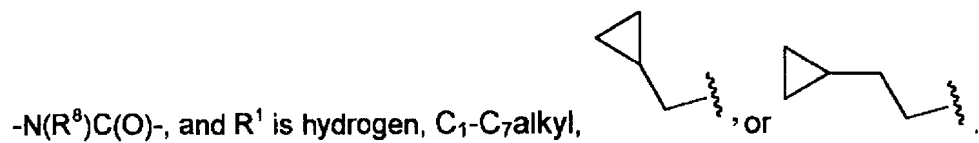




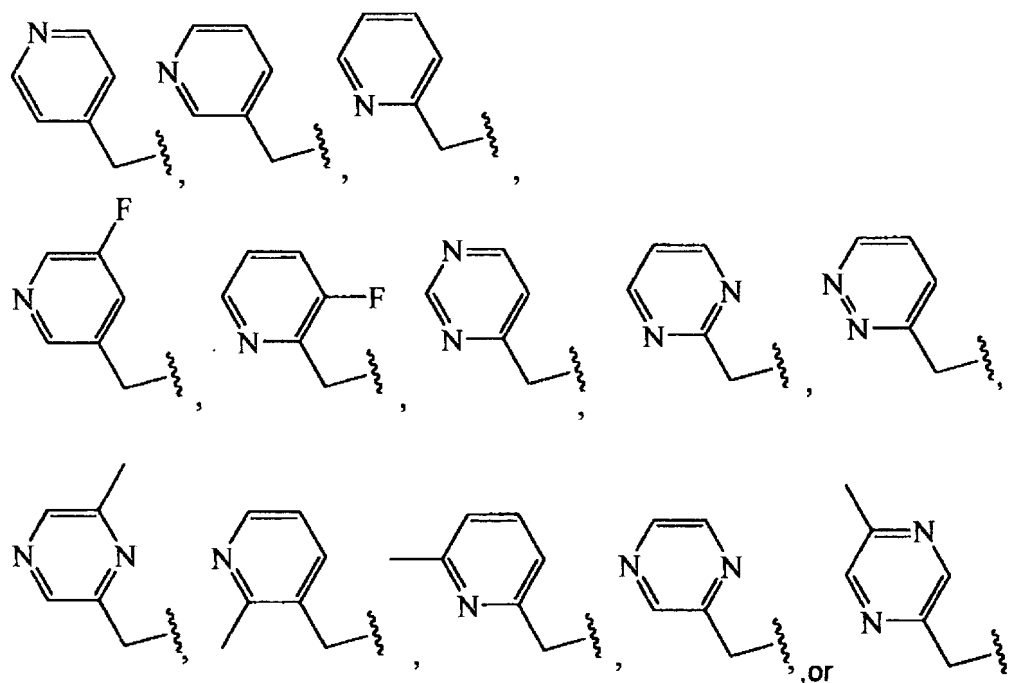
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein W is $-N(R^8)C(O)-$, and R^1 is hydrogen, C_1 - C_7 alkyl,



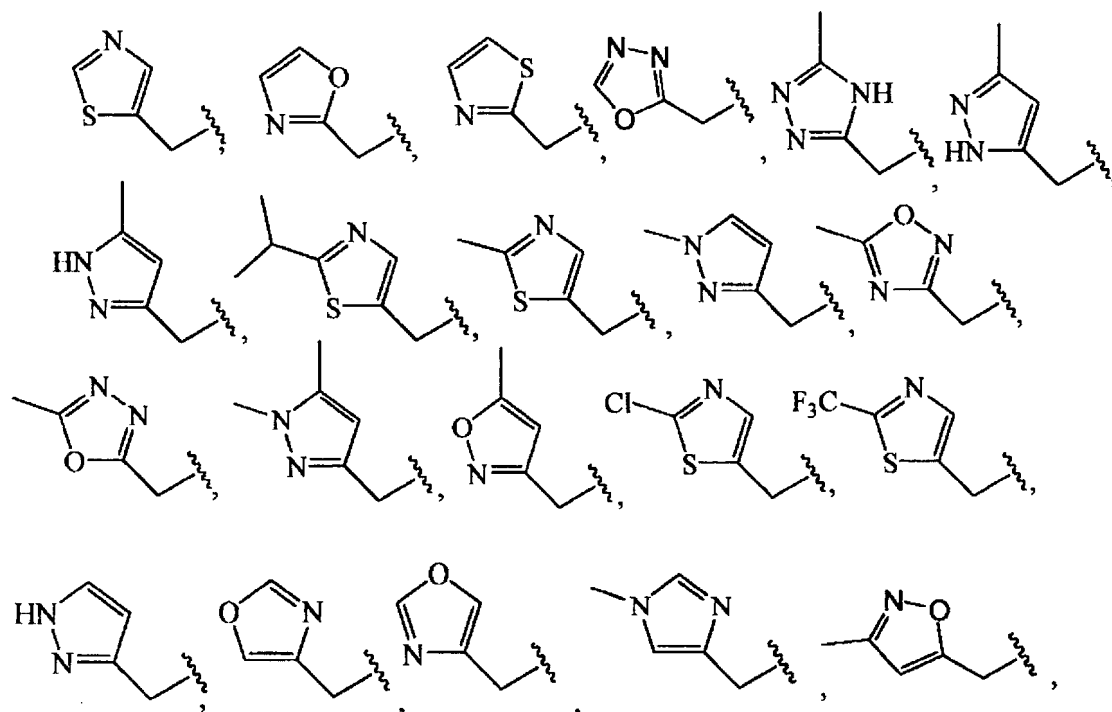
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein W is

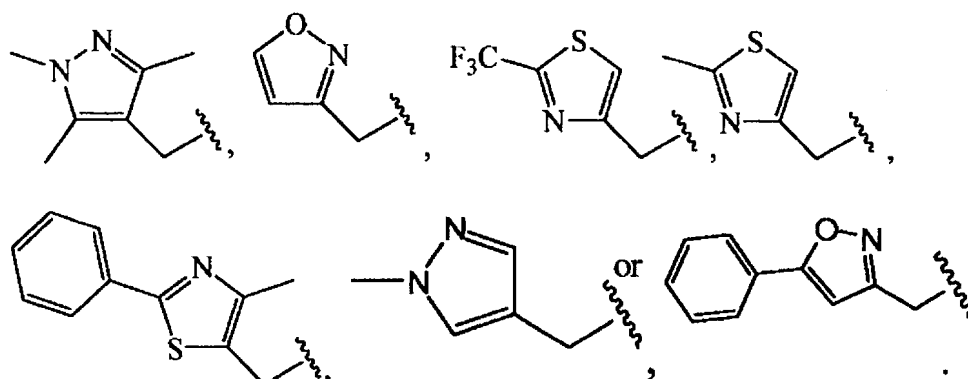


In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein W is -N(R⁸)C(O)-, and R¹ is hydrogen, C₁-C₇alkyl,

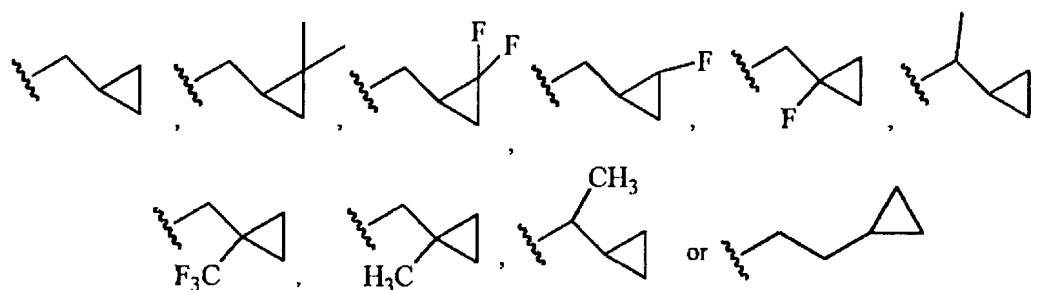


In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein W is -N(R^b)C(O)-, and R¹ is hydrogen, C₁-C₇alkyl,

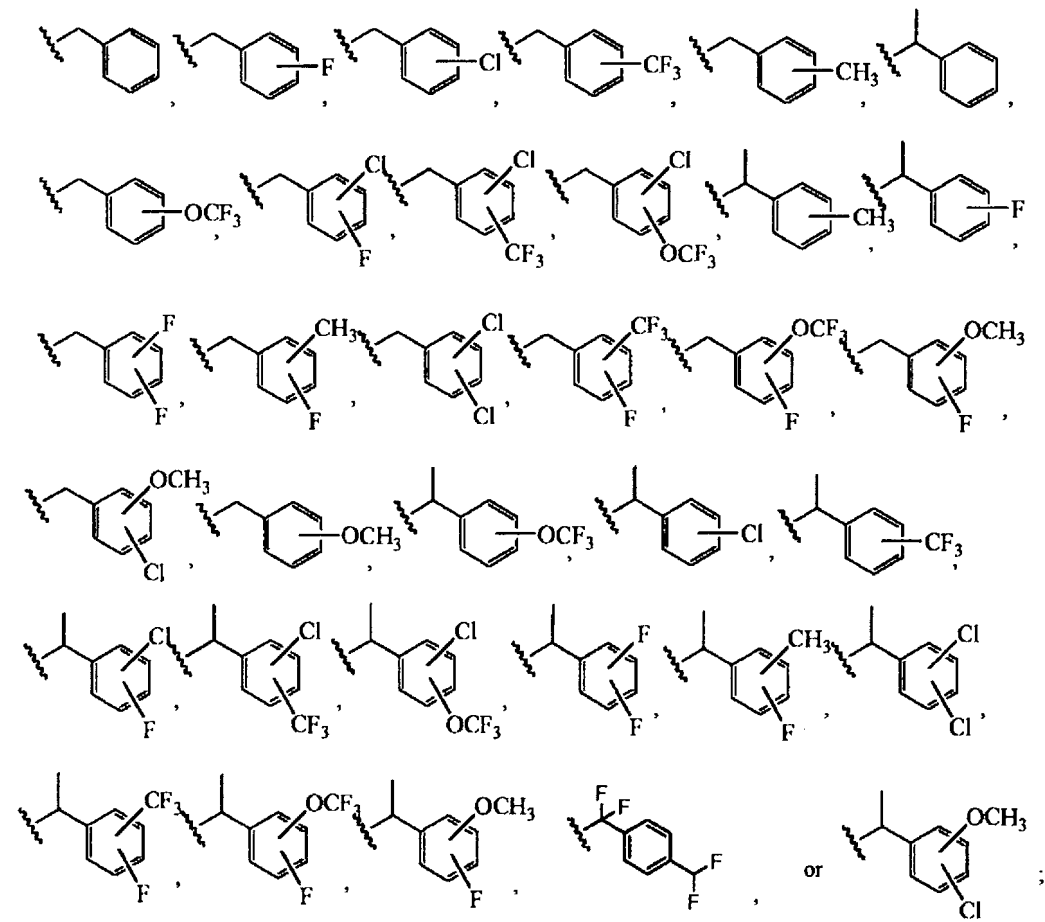




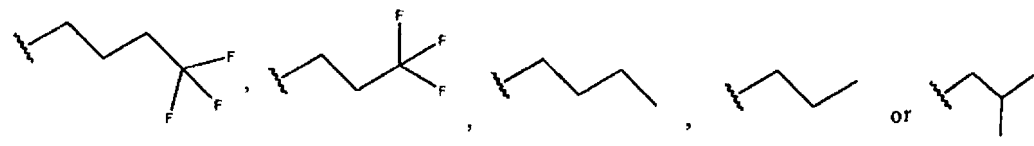
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein -V-R² is



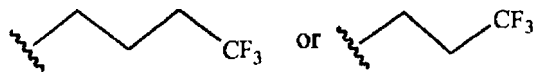
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein -V-R² is



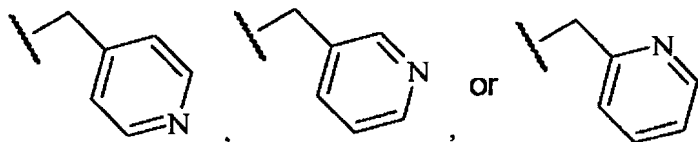
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein $-\text{V}-\text{R}^2$ is



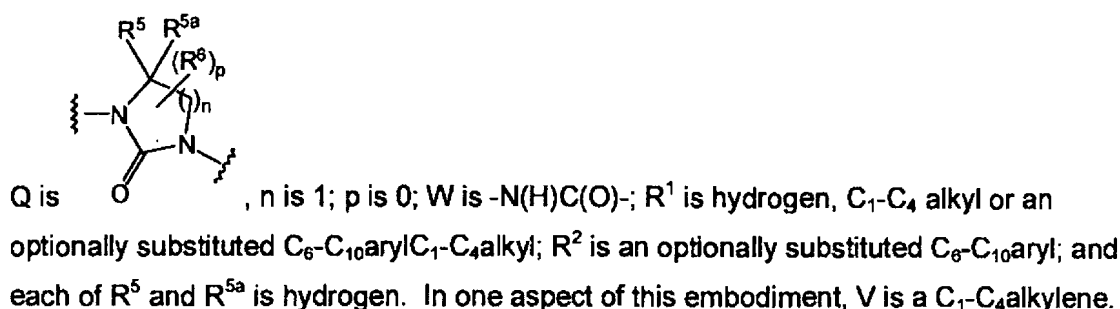
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein $-\text{V}-\text{R}^2$ is



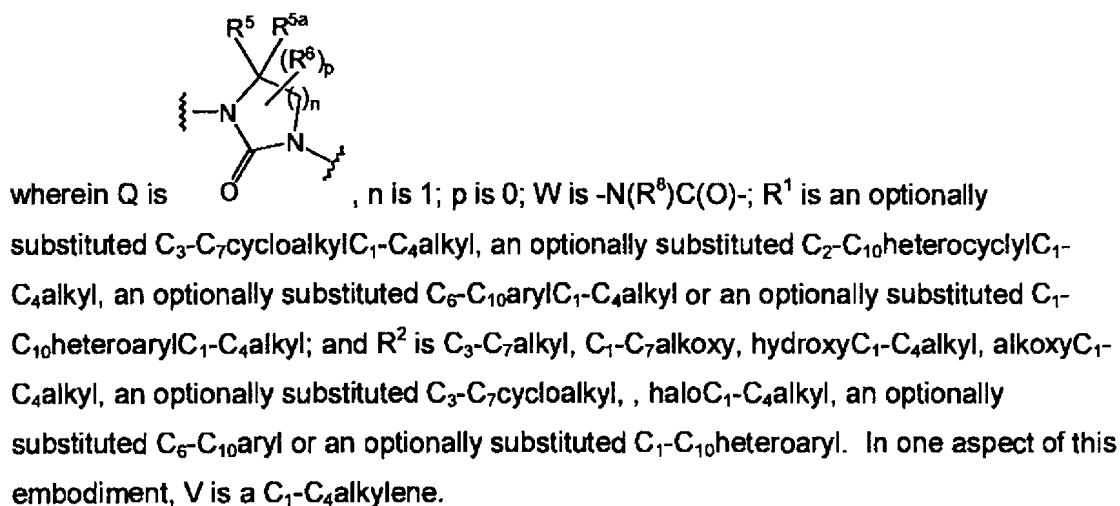
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein $-\text{V}-\text{R}^2$ is



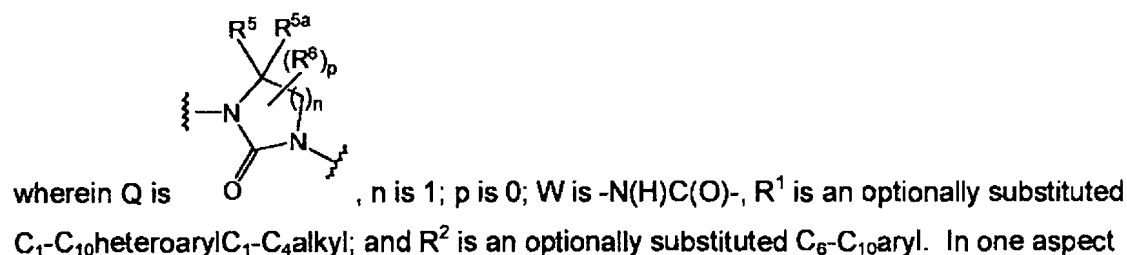
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein

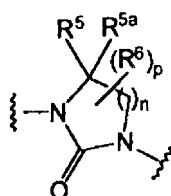


In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



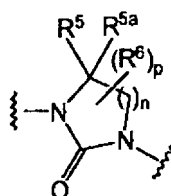
of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



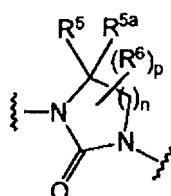
wherein Q is $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{heteroarylC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-, R¹ is an optionally substituted C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; and R² is an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



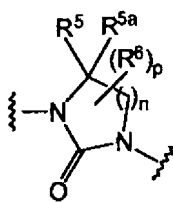
wherein Q is $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{heteroarylC}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-, R¹ is an optionally substituted C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; and R² is C₃-C₇alkyl or an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



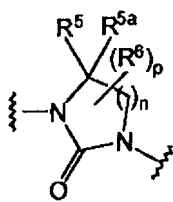
wherein Q is $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{aryl C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$ or an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl; and R² is an optionally substituted C₆-C₁₀aryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



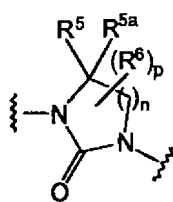
wherein Q is , n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-; R¹ is an optionally substituted C₆-C₁₀aryl C₁-C₄alkyl or an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl; and R² is an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



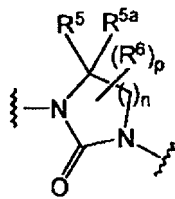
wherein Q is , n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-; R¹ is an optionally substituted C₆-C₁₀aryl C₁-C₄alkyl or an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl; and R² is alkyl or an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



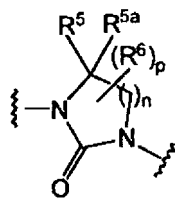
wherein Q is , n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-; R¹ is an optionally substituted C₆-C₁₀aryl or an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl; and R² is an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



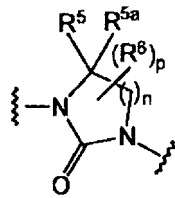
wherein Q is , n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-; R¹ is an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl/C₁-C₄alkyl; and R² is an optionally substituted C₆-C₁₀aryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



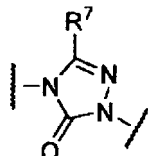
wherein Q is , n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-; R¹ is an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl/C₁-C₄alkyl; and R² is an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



wherein Q is , n is 1; p is 0; W is -N(H)C(O)-; R¹ is an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl/C₁-C₄alkyl; and R² is C₃-C₇alkyl or an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

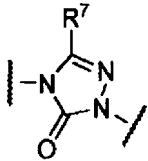
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



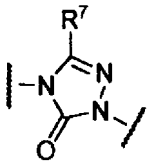
Q is ; W is -N(R⁸)C(O)-; R¹ is hydrogen, C₁-C₇alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₇alkoxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, alkoxyC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl/C₁-C₄alkyl, an optionally

substituted C₆-C₁₀aryl, haloC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; R² is hydrogen, C₃-C₇alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₇alkoxy, hydroxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, alkoxyC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, haloC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl; R³ is hydrogen or C₁-C₄alkyl; and R⁷ is independently hydrogen, C₁-C₄alkyl, haloC₁-C₄alkyl or C₆-C₁₀aryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

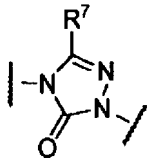
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein

Q is ; R¹ is an optionally substituted C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl; and R² is an optionally substituted C₆-C₁₀aryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

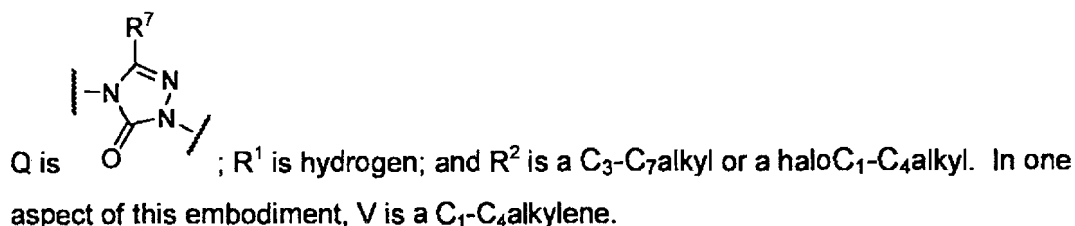
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein

Q is ; R¹ is an optionally substituted C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl; and R² is an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl or an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

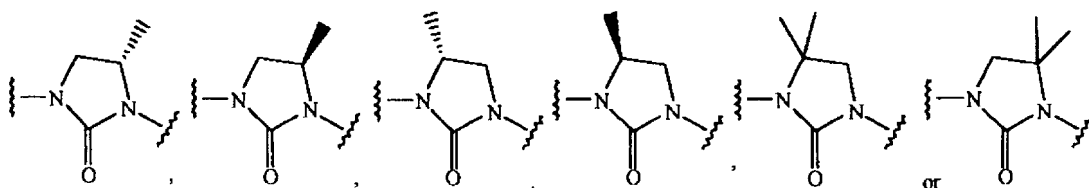
In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein

Q is ; R¹ is hydrogen; and R² is an optionally substituted C₆-C₁₀aryl. In one aspect of this embodiment, V is a C₁-C₄alkylene.

In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein



In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), wherein Q is



In another embodiment, the invention provides compounds of formula (I), selected from the group consisting of:

N-(3,4-Difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

N-Benzyl-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(oxazol-4-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

N-Benzyl-3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, and

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment Q, W, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷ and R⁸ groups are those defined by the Q, W, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷ and R⁸ groups, respectively, in Examples 1 to 9.8 in the Examples section below.

In another embodiment individual compounds according to the invention are those listed in Examples 1 to 9.8 in the Examples section below.

In one embodiment, the methods of the invention are directed towards the treatment and/or prevention of diseases mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD), especially human SCD (hSCD), preferably diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, and especially a disease related to elevated plasma lipid levels, cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, dermatological disorders and the like by administering an effective amount of a compound of the invention.

The present invention also relates to pharmaceutical composition containing the compounds of the invention. In one embodiment, the invention relates to a composition comprising compounds of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier and in an amount effective to modulate triglyceride level or to treat diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, when administered to an animal, preferably a mammal, most preferably a human patient. In an embodiment of such composition, the patient has an elevated lipid level, such as elevated triglycerides or cholesterol, before administration of said compound of the invention and the compound of the invention is present in an amount effective to reduce said lipid level.

Utility and Testing of the Compounds of the Invention

The present invention relates to compounds, pharmaceutical compositions and methods of using the compounds and pharmaceutical compositions for the treatment and/or prevention of diseases mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD), especially human SCD (hSCD), preferably diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, and especially a disease related to elevated plasma lipid levels, especially cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, dermatological disorders and the like, by administering to a patient in need of such treatment an effective amount of an SCD modulating, especially inhibiting, agent.

In general, the present invention provides a method for treating a patient for, or protecting a patient from developing, a disease related to dyslipidemia and/or a disorder of lipid metabolism, wherein lipid levels in an animal, especially a human being, are outside the normal range (i.e., abnormal lipid level, such as elevated plasma lipid levels), especially levels higher than normal, preferably where said lipid is a fatty acid, such as a free or complexed fatty acid, triglycerides, phospholipids, or cholesterol, such as where LDL-cholesterol levels are elevated or HDL-cholesterol levels are reduced, or any combination of these, where said lipid-related condition or disease is an SCD-mediated disease or condition, comprising administering to an animal, such as a mammal, especially a human patient, a therapeutically effective amount of a compound of the

invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention wherein the compound modulates the activity of SCD, preferably human SCD1.

The compounds of the invention modulate, preferably inhibit, the activity of human SCD enzymes, especially human SCD1.

The general value of the compounds of the invention in modulating, especially inhibiting, the activity of SCD can be determined using the assay described below in Example 9.

Alternatively, the general value of the compounds in treating disorders and diseases may be established in industry standard animal models for demonstrating the efficacy of compounds in treating obesity, diabetes or elevated triglyceride or cholesterol levels or for improving glucose tolerance. Such models include Zucker obese *fa/fa* rats (available from Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), or the Zucker diabetic fatty rat (ZDF/GmiCrI-*fa/fa*) (available from Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)), and Sprague Dawley rats (Charles Rivers), as used in models for diet-induced obesity (Ghibaudi, L. *et al.*, (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, pp. 956-963). Similar models have also been developed for mice and Lewis rat.

The compounds of the instant invention are inhibitors of delta-9 desaturases and are useful for treating diseases and disorders in humans and other organisms, including all those human diseases and disorders which are the result of aberrant delta-9 desaturase biological activity or which may be ameliorated by modulation of delta-9 desaturase biological activity.

As defined herein, an SCD-mediated disease or condition is defined as any disease or condition in which the activity of SCD is elevated and/or where inhibition of SCD activity can be demonstrated to bring about symptomatic improvements for the individual so treated. As defined herein, an SCD-mediated disease or condition includes, but is not limited to, a disease or condition which is, or is related to, cardiovascular disease, dyslipidemias (including but not limited to disorders of serum levels of triglycerides,

hypertriglyceridemia, VLDL, HDL, LDL, fatty acid Desaturation Index (e.g. the ratio of 18:1/18:0 fatty acids, or other fatty acids, as defined elsewhere herein), cholesterol, and total cholesterol, hypercholesterolemia, as well as cholesterol disorders (including disorders characterized by defective reverse cholesterol transport)), familial combined hyperlipidemia, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, heart disease, cerebrovascular disease (including but not limited to stroke, ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA)), peripheral vascular disease, and ischemic retinopathy.

An SCD-mediated disease or condition also includes metabolic syndrome (including but not limited to dyslipidemia, obesity and insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, and hypercoagulability), Syndrome X, diabetes, insulin resistance, decreased glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders (including but not limited to obesity, overweight, cachexia, bulimia and anorexia), weight loss, wasting disorders, body mass index and leptin-related diseases. In a preferred embodiment, compounds of the invention will be used to treat diabetes mellitus and/or obesity.

An SCD-mediated disease also includes obesity related syndromes, disorders and diseases that include, but not limited to, obesity as a result of (i) genetics, (ii) diet, (iii) food intake volume, (iv) a metabolic disorder, (v) a hypothalamic disorder, (vi) age, (vii) abnormal adipose distribution, (viii) abnormal adipose compartment distribution, (ix) compulsive eating disorders, and (x) motivational disorders which include the desire to consume sugars, carbohydrates, alcohols or drugs. Symptoms associated with obesity related syndromes, disorders and diseases include, but not limited to, reduced activity. Obesity also increases the likelihood of sleep apnea, gallstones, osteoporosis and certain cancers.

As used herein, the term "metabolic syndrome" is a recognized clinical term used to describe a condition comprising combinations of Type II diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hypertension, obesity, increased abdominal girth, hypertriglyceridemia, low HDL, hyperuricaemia, hypercoagulability and/or

microalbuminemia. The American Heart Association has published guidelines for the diagnosis of metabolic syndrome, Grundy, S., *et. al.*, (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327.

An SCD-mediated disease or condition also includes fatty liver, hepatic steatosis, vascular restenosis, hepatitis, non-alcoholic hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), alcoholic hepatitis, acute fatty liver, fatty liver of pregnancy, drug-induced hepatitis, erythrohepatic protoporphyria, iron overload disorders, hereditary hemochromatosis, hepatic fibrosis, hepatic cirrhosis, hepatoma, hepatomegaly and conditions related thereto.

An SCD-mediated disease or condition also includes biliary cholesterol crystallization and related conditions, such as but not limited to, gallstones, primary sclerosing cholangitis (PSC), progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), high serum gamma-glutamyl transferase (GGT) PFIC, low-GGT PFIC (i.e. Byler disease, Byler syndrome), Caroli's disease, biliary helminthiasis, biliary strictures, choledocholithiasis, obstructive cholestasis, chronic cholestatic disease, presence of biliary sludge, and cholesterolosis of gallbladder.

An SCD-mediated disease or condition also includes but is not limited to a disease or condition which is, or is related to primary hypertriglyceridemia, or hypertriglyceridemia secondary to another disorder or disease, such as hyperlipoproteinemias, familial histiocytic reticulosis, lipoprotein lipase deficiency, apolipoprotein deficiency (such as ApoCII deficiency or ApoE deficiency), and the like, or hypertriglyceridemia of unknown or unspecified etiology.

An SCD-mediated disease or condition also includes a disorder of polyunsaturated fatty acid (PUFA) disorder, or a dermatological or skin disorder, including but not limited to eczema, acne, rosacea, skin ageing, seborrheic skin, psoriasis, keloid scar formation or prevention, diseases related to production or secretions from mucous membranes, such as monounsaturated fatty acids, wax esters, and the like. Preferably, the compounds of

the invention will prevent or attenuate keloid scar formation by reduction of excessive sebum production that typically results in their formation. The investigation of the role of SCD inhibitors in the treatment of acne was advanced by the discovery that rodents lacking a functional SCD1 gene had changes to the condition of their eyes, skin, coat (Zheng Y., *et al.* "SCD1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse", *Nat. Genet.* (1999) 23:268-270. Miyazaki, M., "Targeted Disruption of Stearoyl-CoA Desaturase1 Gene In Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid", *J. Nutr.* (2001), Vol. 131, pp 2260-68., Binczek, E. *et al.*, "Obesity resistance of the stearoyl-CoA desaturase-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation", *Biol. Chem.* (2007) Vol. 388 No. 4, pp 405-18).

An SCD-mediated disease or condition also includes inflammation, sinusitis, asthma, bronchitis, pancreatitis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cystic fibrosis, and premenstrual syndrome.

An SCD-mediated disease or condition also includes but is not limited to a disease or condition which is, or is related to cancer, polycystic ovary syndrome, neoplasia, malignancy, metastases, tumours (benign or malignant), carcinogenesis, hepatomas and the like.

An SCD-mediated disease or condition also includes a condition where increasing lean body mass or lean muscle mass is desired, such as is desirable in enhancing performance through muscle building. Myopathies and lipid myopathies such as carnitine palmitoyltransferase deficiency (CPT I or CPT II) are also included herein. Such treatments are useful in humans and in animal husbandry, including for administration to bovine, porcine or avian domestic animals or any other animal to reduce triglyceride production and/or provide leaner meat products and/or healthier animals.

An SCD-mediated disease or condition also includes a disease or condition that is, or is related to, neurological diseases, psychiatric disorders, multiple sclerosis, eye diseases,

polycystic ovary syndrome, sleep-disordered (e.g. disturbances of breathing or circadian rhythm, dysomnia, insomnia, sleep apnea, and narcolepsy), abnormal alanine transferase levels, respiratory disorders and immune disorders.

An SCD-mediated disease or condition also includes neurological diseases, including mild cognitive impairment (MCI), cerebral amyloid angiopathy (CAA), down syndrome (DS), depression, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, and bipolar disorder.

An SCD-mediated disease or condition also includes neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, amyotrophic lateral sclerosis or Lou Gehrig's disease, Alpers' disease, Leigh's disease, Pelizaeus-Merzbacher disease, Olivopontocerebellar atrophy, Friedreich's ataxia, leukodystrophies, Rett syndrome, Ramsay Hunt syndrome type II, and Down's syndrome.

An SCD-mediated disease or condition also includes a disease or condition which is, or is related to, viral diseases or infections including but not limited to all positive strand RNA viruses, coronaviruses, SARS virus, SARS-associated coronavirus, Togaviruses, Picornaviruses, Coxsackievirus, Yellow Fever virus, Flaviviridae, ALPHAVIRUS (TOGAVIRIDAE) including Rubella virus, Eastern equine encephalitis virus, Western equine encephalitis virus, Venezuelan equine encephalitis virus, Sindbis virus, Semliki forest virus, Chikungunya virus, O'nyong'nyong virus, Ross river virus, Mayaro virus, Alphaviruses; ASTROVIRIDAE including Astrovirus, Human Astroviruses; CALICIVIRIDAE including Vesicular exanthema of swine virus, Norwalk virus, Calicivirus, Bovine calicivirus, Pig calicivirus, Hepatitis E; CORONAVIRIDAE including Coronavirus, SARS virus, Avian infectious bronchitis virus, Bovine coronavirus, Canine coronavirus, Feline infectious peritonitis virus, Human coronavirus 229E, Human coronavirus OC43, Murine hepatitis virus, Porcine epidemic diarrhea virus, Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, Porcine transmissible gastroenteritis virus, Rat coronavirus, Turkey coronavirus, Rabbit coronavirus, Berne virus, Breda virus; FLAVIVIRIDAE including Hepatitis C virus, West Nile virus, Yellow Fever virus, St. Louis encephalitis virus, Dengue Group, Hepatitis G virus, Japanese B encephalitis virus, Murray Valley encephalitis virus, Central European tick-borne encephalitis virus, Far

Eastern tick-borne encephalitis virus, Kyasanur forest virus, Louping ill virus, Powassan virus, Omsk hemorrhagic fever virus, Kumilinge virus, Absetarov anzalova hypr virus, ITheus virus, Rocio encephalitis virus, Langat virus, Pestivirus, Bovine viral diarrhea, Hog cholera virus, Rio Bravo Group, Tyuleniy Group, Ntaya Group, Uganda S Group, Modoc Group; PICORNAVIRIDAE including Coxsackie A virus, Rhinovirus, Hepatitis A virus, Encephalomyocarditis virus, Mengovirus, ME virus, Human poliovirus 1, Coxsackie B; POCYVIRIDAE including Potyvirus, Rymovirus, Bymovirus. Additionally it can be a disease or infection caused by or linked to Hepatitis viruses, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, human immunodeficiency virus (HIV) and the like. Treatable viral infections include those where the virus employs an RNA intermediate as part of the replicative cycle (hepatitis or HIV); additionally it can be a disease or infection caused by or linked to RNA negative strand viruses such as influenza and parainfluenza viruses.

The compounds identified in the instant specification inhibit the desaturation of various fatty acids (such as the C₈-C₁₀ desaturation of stearyl-CoA), which is accomplished by delta-9 desaturases, such as stearyl-CoA desaturase 1 (SCD1). As such, these compounds inhibit the formation of various fatty acids and downstream metabolites thereof. This may lead to an accumulation of stearyl-CoA or palmitoyl-CoA and other upstream precursors of various fatty acids; which may possibly result in a negative feedback loop causing an overall change in fatty acid metabolism. Any of these consequences may ultimately be responsible for the overall therapeutic benefit provided by these compounds.

Typically, a successful SCD inhibitory therapeutic agent will meet some or all of the following criteria. Oral availability should be at or above 20%. Animal model efficacy is less than about 20 mg/Kg, 2 mg/Kg, 1 mg/Kg, or 0.5 mg/Kg and the target human dose is between 10 and 250 mg/70 Kg, although doses outside of this range may be acceptable. ("mg/Kg" means milligrams of compound per kilogram of body mass of the subject to whom it is being administered). The required dosage should preferably be no more than about once or twice a day or at meal times. The therapeutic index (or ratio of toxic dose to therapeutic dose) should be greater than 10. The IC₅₀ ("Inhibitory Concentration - 50%") is a measure of the amount of compound required to achieve 50% inhibition of SCD activity, over a specific time period, in an SCD biological activity

assay. Any process for measuring the activity of SCD enzymes, preferably mouse or human SCD enzymes, may be utilized to assay the activity of the compounds useful in the methods of the invention in inhibiting said SCD activity. Compounds of the invention demonstrate an IC_{50} ("Inhibitory Concentration of 50%") in a 15 minute microsomal assay of preferably less than 10 mM, less than 5 μ M, less than 2.5 μ M, less than 1 μ M, less than 750 nM, less than 500 nM, less than 250 nM, less than 100 nM, less than 50 nM, and most preferably less than 20 nM. Compounds of the invention may show reversible inhibition (i.e., competitive inhibition) and preferably do not inhibit other iron binding proteins.

The identification of compounds of the invention as SCD inhibitors was readily accomplished using the SCD enzyme and microsomal assay procedure described in Shanklin J. and Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514. When tested in this assay, compounds of the invention had less than 50% remaining SCD activity at 10 μ M concentration of the test compound, preferably less than 40% remaining SCD activity at 10 μ M concentration of the test compound, more preferably less than 30% remaining SCD activity at 10 μ M concentration of the test compound, and even more preferably less than 20% remaining SCD activity at 10 μ M concentration of the test compound, thereby demonstrating that the compounds of the invention are potent inhibitors of SCD activity.

These results provide the basis for analysis of the structure-activity relationship (SAR) between test compounds and SCD. Certain-groups tend to provide more potent inhibitory compounds. SAR analysis is one of the tools those skilled in the art may employ to identify preferred embodiments of the compounds of the invention for use as therapeutic agents. Other methods of testing the compounds disclosed herein are also readily available to those skilled in the art. Thus, in addition, the determination of the ability of a compound to inhibit SCD may be accomplished *in vivo*. In one such embodiment this is accomplished by administering said chemical agent to an animal afflicted with a triglyceride (TG)- or very low density lipoprotein (VLDL)-related disorder and subsequently detecting a change in plasma triglyceride level in said animal thereby identifying a therapeutic agent useful in treating a triglyceride (-TG)- or very low density

lipoprotein (VLDL)-related disorder. In such embodiment, the animal may be a human, such as a human patient afflicted with such a disorder and in need of treatment of said disorder.

In specific embodiments of such *in vivo* processes, said change in SCD1 activity in said animal is a decrease in activity, preferably wherein said SCD1 modulating agent does not substantially inhibit the biological activity of a delta-5 desaturase, delta-6 desaturase or fatty acid synthetase or other enzymes containing iron at the active site.

The model systems useful for compound evaluation may include, but are not limited to, the use of liver microsomes, such as from mice that have been maintained on a high carbohydrate diet, or from human donors, including persons suffering from obesity. Immortalized cell lines, such as HepG2 (from human liver), MCF-7 (from human breast cancer) and 3T3-L1 (from mouse adipocytes) may also be used. Primary cell lines, such as mouse primary hepatocytes, are also useful in testing the compounds of the invention. Where whole animals are used, mice used as a source of primary hepatocyte cells may also be used wherein the mice have been maintained on a high carbohydrate diet to increase SCD activity in microsomes and/or to elevate plasma triglyceride levels (i.e., the 18:1/18:0 ratio); alternatively mice on a normal diet or mice with normal triglyceride levels may be used. Mouse models employing transgenic mice designed for hypertriglyceridemia are also available. Rabbits and hamsters are also useful as animal models, especially those expressing CETP (cholesterol ester transfer protein).

Another suitable method for determining the *in vivo* efficacy of the compounds of the invention is to indirectly measure their impact on inhibition of SCD enzyme by measuring a subject's Desaturation Index after administration of the compound.

"Desaturation Index" as employed in this specification means the ratio of the product over the substrate for the SCD enzyme as measured from a given tissue sample. This may be calculated using three different equations 18:1n-9/18:0 (oleic acid over stearic

acid); 16:1n-7/16:0 (palmitoleic acid over palmitic acid); and/or 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (measuring all reaction products of 16:0 desaturation over 16:0 substrate).

Desaturation Index is primarily measured in liver or plasma triglycerides, but may also be measured in other selected lipid fractions from a variety of tissues. Desaturation Index, generally speaking, is a tool for plasma lipid profiling.

A number of human diseases and disorders are the result of aberrant SCD1 biological activity and may be ameliorated by modulation of SCD1 biological activity using the therapeutic agents of the invention.

Inhibition of SCD expression may also affect the fatty acid composition of membrane phospholipids, as well as production or levels of triglycerides and cholesterol esters. The fatty acid composition of phospholipids ultimately determines membrane fluidity, with a subsequent modulation of the activity of multiple enzymes present within the membrane, while the effects on the composition of triglycerides and cholesterol esters can affect lipoprotein metabolism and adiposity.

In carrying out the procedures of the present invention it is of course to be understood that reference to particular buffers, media, reagents, cells, culture conditions and the like are not intended to be limiting, but are to be read so as to include all related materials that one of ordinary skill in the art would recognize as being of interest or value in the particular context in which that discussion is presented.

For example, it is often possible to substitute one buffer system or culture medium for another and still achieve similar, if not identical, results. Those of skill in the art will have sufficient knowledge of such systems and methodologies so as to be able, without undue experimentation, to make such substitutions as will optimally serve their purposes in using the methods and procedures disclosed herein.

Alternatively, another format can be used to measure the effect of SCD inhibition on sebaceous gland function. In a typical study using rodents, oral, intravenous or topical formulations of the SCD inhibitor are administered to a rodent for a period of 1 to 8 days. Skin samples are taken and prepared for histological assessment to determine sebaceous gland number, size, or lipid content. A reduction of sebaceous gland size, number or function would indicate that the SCD inhibitor would have a beneficial impact on acne vulgaris, (Clark, S.B. *et al.* "Pharmacological modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications", *Dermatol. Clin.* (2007) Vol. 25, No. 2, pp 137-46. Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland activity" *Dermatology* (1995), Vol. 191, No. 4, pp 305-10).

Pharmaceutical Compositions of the Invention and Administration

The present invention also relates to pharmaceutical composition containing the compounds of the invention disclosed herein. In one embodiment, the present invention relates to a composition comprising compounds of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier and in an amount effective to modulate triglyceride level or to treat diseases related to dyslipidemia and disorders of lipid metabolism, when administered to an animal, preferably a mammal, most preferably a human patient. In an embodiment of such composition, the patient has an elevated lipid level, such as elevated triglycerides or cholesterol, before administration of said compound of the invention and the compound of the invention is present in an amount effective to reduce said lipid level.

The pharmaceutical compositions useful herein also contain a pharmaceutically acceptable carrier, including any suitable diluent or excipient, which includes any pharmaceutical agent that does not itself induce the production of antibodies harmful to the individual receiving the composition, and which may be administered without undue toxicity. Pharmaceutically acceptable carriers include, but are not limited to, liquids, such as water, saline, glycerol and ethanol, and the like. A thorough discussion of pharmaceutically acceptable carriers, diluents, and other excipients is presented in REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition).

Those skilled in the art are familiar with how to determine suitable doses of the compounds for use in treating the diseases and disorders contemplated herein.

Therapeutic doses are generally identified through a dose ranging study in humans based on preliminary evidence derived from animal studies. Doses must be sufficient to result in a desired therapeutic benefit without causing unwanted side effects for the patient. The preferred dosage range for an animal is 0.001 mg/Kg to 10,000 mg/Kg, including 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg, 2.0 mg/Kg, 5.0 mg/Kg, 10 mg/Kg and 20 mg/Kg, though doses outside this range may be acceptable. The dosing schedule may be once or twice per day, although more often or less often may be satisfactory.

Those skilled in the art are also familiar with determining administration methods (oral, intravenous, inhalation, sub-cutaneous, transdermal, topical, etc.), dosage forms, suitable pharmaceutical excipients and other matters relevant to the delivery of the compounds to a subject in need thereof.

In an alternative use of the invention, the compounds of the invention can be used in *in vitro* or *in vivo* studies as exemplary agents for comparative purposes to find other compounds also useful in treatment of, or protection from, the various diseases disclosed herein.

The pharmaceutical compositions according to the invention are those suitable for enteral, such as oral or rectal, transdermal, intravenous, intradermal, subcutaneous, intramuscular, colonic, ophthalmic, intraurethral, nasal (e.g. inhalation), intraperitoneal and parenteral administration to mammals, including man, to inhibit stearoyl-CoA desaturase, and for the treatment of conditions associated with stearoyl desaturase activity. In general, the pharmaceutical compositions comprise a therapeutically effective amount of a pharmacologically active compound of the instant invention, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

The pharmacologically active compounds of the invention are useful in the manufacture of pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount thereof in conjunction or admixture with excipients or carriers suitable for either enteral or parenteral application. For enteral or parenteral application, it is preferred to administer an effective amount of a pharmaceutical composition according to the invention as tablets or gelatin capsules. Such pharmaceutical compositions may comprise, for example, the active ingredient together with diluents (e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine), lubricants (e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol), and for tablets also comprises binders (e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone) and disintegrants (e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt) or effervescent mixtures and absorbants, colorants, flavors and sweeteners.

In another aspect of the present invention the compounds may be in the form of injectable compositions, e.g. preferably aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories, which can be advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. The compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. The compositions may be prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, and contain about 0.1-75%, preferably about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable formulations for transdermal application include a therapeutically effective amount of a compound of the invention with carrier. Advantageous carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. Characteristically, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate-controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and pre-determined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

The most suitable route will depend on the nature and severity of the condition being treated. Those skilled in the art are also familiar with determining administration methods, dosage forms, suitable pharmaceutical excipients and other matters relevant to the delivery of the compounds to a subject in need thereof.

The compounds of the invention may be usefully combined with one or more other therapeutic agents for the treatment of SCD-mediated diseases and conditions. Preferably, the other therapeutic agent is selected from antidiabetics, hypolipidemic agents, anti-obesity agents, anti-hypertensive agents or inotropic agents.

Thus, an additional aspect of the present invention concerns a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention in combination with one or more other therapeutic or diagnostic agents. For example, the composition can be formulated to comprise a therapeutically effective amount of a compound of the invention as defined above, in combination with another therapeutic agent, each at an effective therapeutic dose as reported in the art. Such therapeutic agents may, for example, include insulin, insulin derivatives and mimetics; insulin secretagogues, such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide, glyburide and Amaryl; insulinotropic sulfonylurea receptor ligands, such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide; PPAR γ and/or PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor) ligands such as MCC-555, MK767, L-165041, GW7282 or thiazolidinediones such as rosiglitazone, pioglitazone, balaglitazone, troglitazone and the like; insulin sensitizers, such as protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as PTP-112; GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors such as SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445 or RXR ligands such as GW-0791, AGN-194204; sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors, such as T-1095, glycogen phosphorylase A inhibitors, such as BAY R3401; biguanides, such as metformin; alpha-glucosidase inhibitors, such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1), GLP-1 analogs, such as Exendin-4, and GLP-1 mimetics; DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors such as LAF237 (Vildagliptin) or sitagliptin; GIP and GIP mimetics such as those disclosed in WO 00/58360; PACAP and PACAP mimetics, such as those disclosed in WO 01/23420;

hypolipidemic agents, such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, e.g., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluindostatin and rivastatin, squalene synthase inhibitors or FXR (farnesoid X receptor) and LXR (liver X receptor) ligands, cholestyramine, fibrates, nicotinic acid and aspirin; anti-obesity agents, such as orlistat, anti-hypertensive agents, inotropic agents and hypolipidemic agents, e.g., loop diuretics, such as ethacrynic acid, furosemide and torsemide; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril andtrandolapril; inhibitors of the Na-K-ATPase membrane pump, such as digoxin; neutralendopeptidase (NEP) inhibitors; ACE/NEP inhibitors, such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril; angiotensin II antagonists, such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan, in particular valsartan; β -adrenergic receptor blockers, such as acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol and timolol; inotropic agents, such as digoxin, dobutamine and milrinone; calcium channel blockers, such as amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nimodipine, nifedipine, nisoldipine and verapamil. Other specific antidiabetic compounds are described by Patel Mona (*Expert Opin Investig Drugs*. (2003) Apr; 12(4):623-33) in the figures 1 to 7. A compound of the present invention may be administered either simultaneously, before or after the other active ingredient, either separately by the same or different route of administration or together in the same pharmaceutical formulation.

The structure of the active agents identified by code numbers (nos.), generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications).

In another aspect is the use of the pharmaceutical composition as described above for production of a medicament for the treatment of SCD-mediated disease or condition.

In another aspect is the use of a pharmaceutical composition or combination as described above for the preparation of a medicament for the treatment of conditions associated with stearyl-CoA desatruase activity.

In another aspect is a pharmaceutical composition as described above for the treatment of conditions associated with the inhibition of stearyl-CoA desaturase.

Preparations of Compounds

It is understood that in the following description, combinations of substituents and/or variables of the depicted formulae are permissible only if such contributions result in stable compounds.

It will also be appreciated by those skilled in the art that in the process described below the functional groups of intermediate compounds may need to be protected by suitable protecting groups. Such functional groups include hydroxy, amino, mercapto and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include trialkylsilyl or diarylalkylsilyl (e.g., *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, and the like. Suitable protecting groups for amino, amidino and guanidino include *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and the like. Suitable protecting groups for mercapto include -C(O)-R" (where R" is alkyl, aryl or arylalkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl and the like. Suitable protecting groups for carboxylic acid include alkyl, aryl or arylalkyl esters.

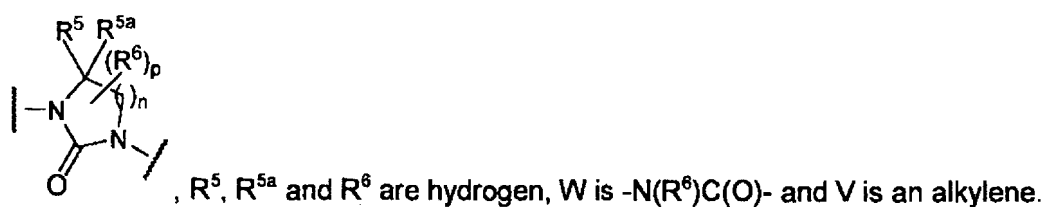
Protecting groups may be added or removed in accordance with standard techniques, which are well-known to those skilled in the art and as described herein. The use of protecting groups is described in detail in Green, T.W. and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4th Ed., Wiley. The protecting group may also be a polymer resin such as a Wang resin or a 2-chlorotrityl-chloride resin.

It will also be appreciated by those skilled in the art, although such protected derivatives of compounds of this invention may not possess pharmacological activity as such, they may be administered to a mammal and thereafter metabolized in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". All prodrugs of compounds of this invention are

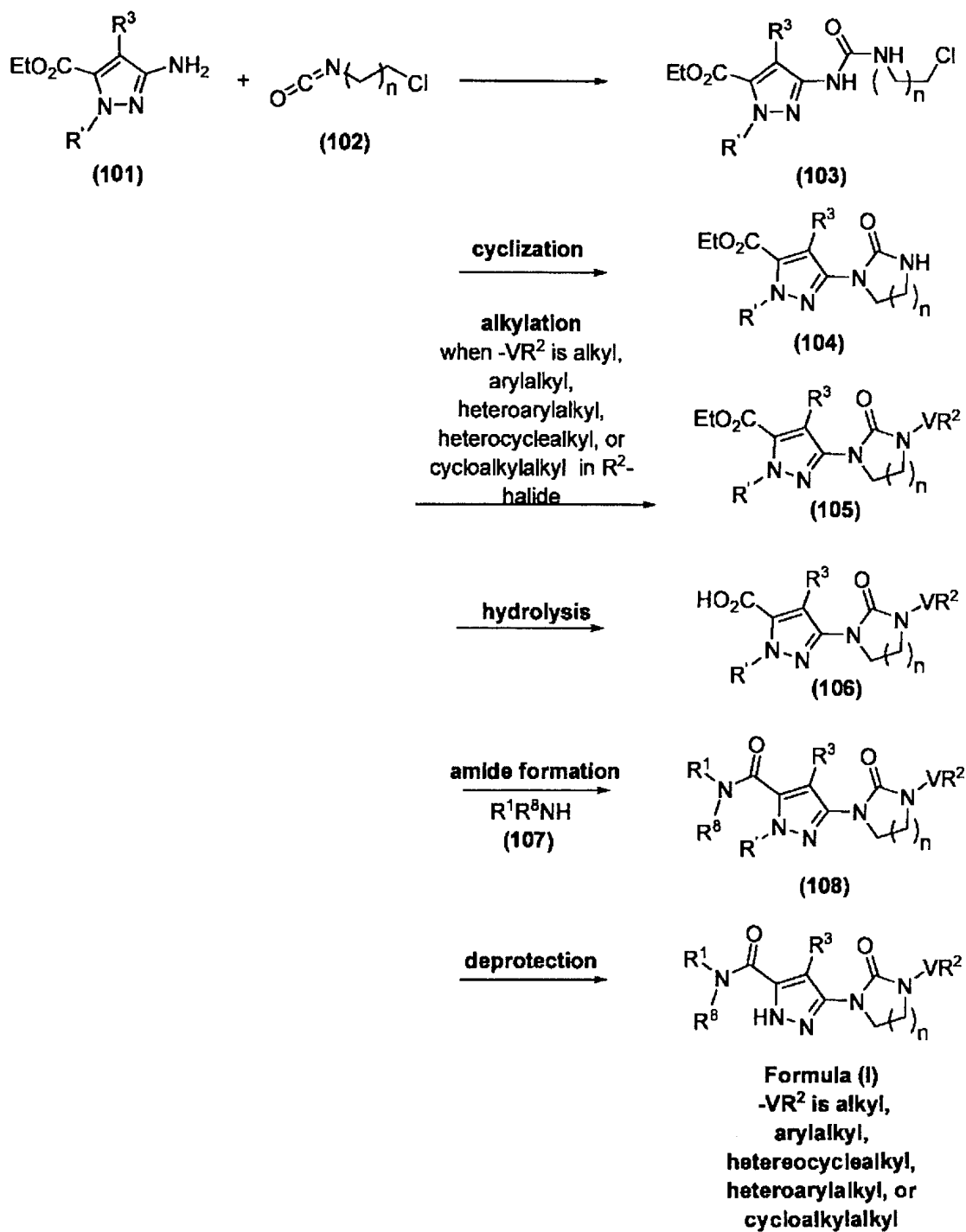
included within the scope of the invention.

The following reaction schemes illustrate methods to make compounds of this invention. It is understood that one skilled in the art would be able to make these compounds by similar methods or by methods known to one skilled in the art. In general, starting components may be obtained from sources such as Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, etc. or synthesized according to sources known to those skilled in the art (see, e.g., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) or prepared as described in this invention. R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , W and V are defined as in the Specification unless specifically defined. R' is a protecting group.

In general, the cyclized urea compounds of Formula (I) of this invention can be synthesized following the general procedure as described in Scheme 1 where Q is

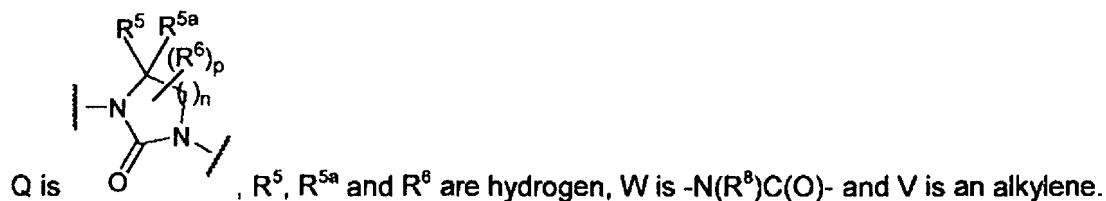


SCHEME 1

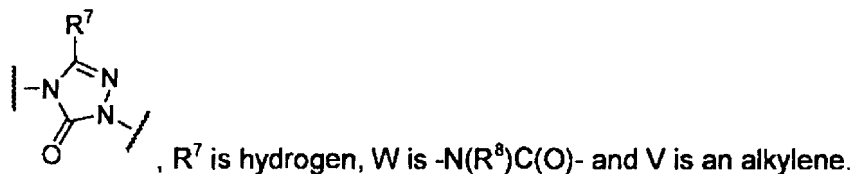


The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

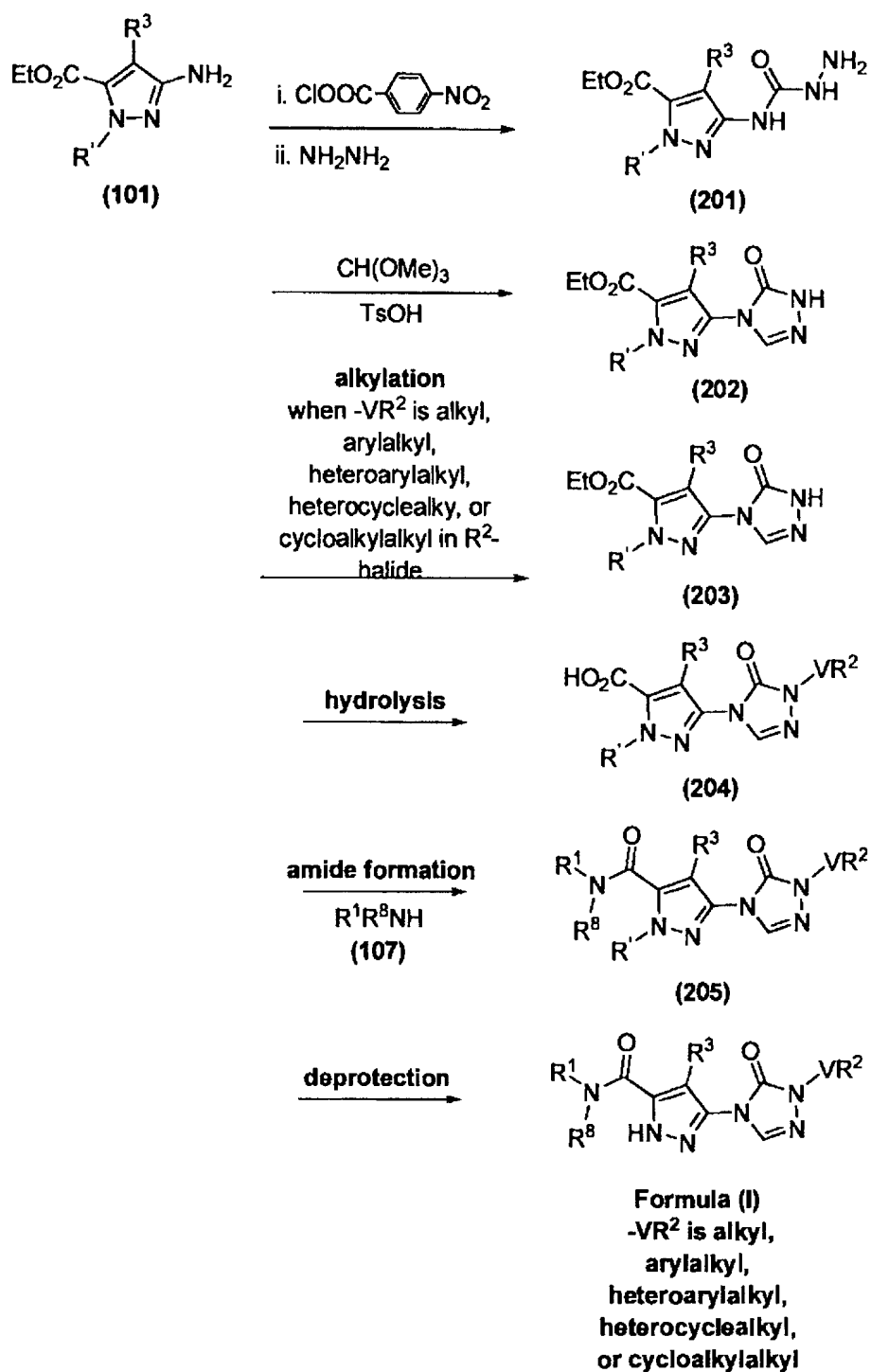
The aminopyrazole compound (101) reacts with isocyanate (102) to generate compound (103) which undergoes intramolecular cyclization in the presence of a base, such as, but not limited to, potassium carbonate, to afford the cyclized compound (104). Compound (104) reacts with an alkyl halide, an arylalkyl halide, a heterocyclalkyl halide, a cycloalkyl halide, or a heteroarylalkyl halide under alkylation conditions to generate compound (105) where $-VR^2$ is an alkyl, an arylalkyl, a heterocyclalkyl, a cycloalkyl, or a heteroarylalkyl. Compound (105) undergoes standard hydrolysis known to one skilled in the art to generate compound (106). Compound (106) then undergoes a standard amide formation reaction with an amine compound (107) to afford the compound (108). Removal of the protecting group R' generates the compound of Formula (I) of the invention where R^2 is alkyl, arylalkyl, heterocyclalkyl, cycloalkylalkyl or heteroarylalkyl,



Alternatively, the triazolone compounds of Formula (I) of this invention can be synthesized following the general procedure as described in Scheme 2 where Q is



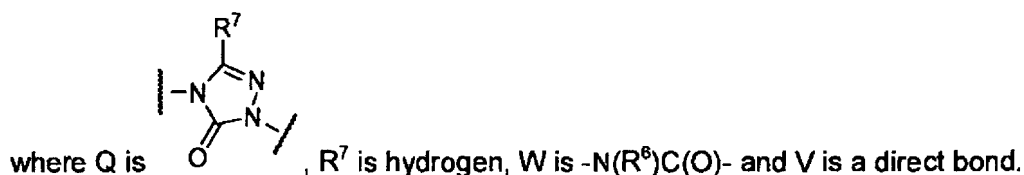
Scheme 2



The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

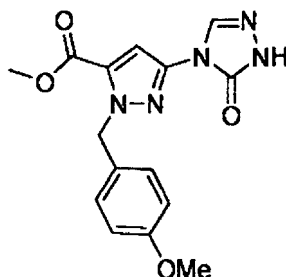
The aminopyrazole compound (101) reacts with chloroformate and then hydrazine to

generate compound (201) which is cyclized using trimethyl orthoformate in the presence of *p*-toluenesulfonic acid to afford the cyclized triazolone compound (202). Compound (202) reacts with an alkyl halide, an arylalkyl halide, a heterocyclalkyl halide, a cycloalkyl halide, or a heteroarylalkyl halide under alkylation conditions to generate compound (203) where $-VR^2$ is an alkyl, an arylalkyl, a heterocyclalkyl, a cycloalkyl, or a heteroarylalkyl. Compound (203) undergoes standard hydrolysis known to one skilled in the art to generate compound (204). Compound (204) then undergoes a standard amide formation reaction with an amine compound to afford the compound (205). Removal of the protecting group R^1 affords the compound of Formula (I) of the invention where R^2 is an alkyl, an arylalkyl, a heterocyclalkyl, a cycloalkyl, or a heteroarylalkyl,



PREPARATION 1

Preparation of methyl 1-(4-methoxybenzyl)-3-(5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate



1. To a solution of 3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (2.00 g, 12.73 mmol) in methanol (80 mL) was added thionyl chloride (1.00 mL, 13.70 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate, water and brine. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford methyl 3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate in 81% yield (1.77 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.99 (s, 3H); MS (ES+) m/z 171.0 (M).

2. To a suspension of methyl 3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (1.77 g, 10.35 mmol) and potassium carbonate (2.06 g, 14.91 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added 4-methoxybenzyl bromide (1.58 mL, 10.93 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 hours at ambient temperature and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford methyl 1-(4-methoxybenzyl)-3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate in 99% yield (3.00 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.32 (m, 3H), 6.86-6.81 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 292.2 (M + 1).

3. A suspension of methyl 1-(4-methoxybenzyl)-3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (3.00 g, 10.27 mmol) and 10% Pd/C (0.5 g) in methanol (50 mL) was hydrogenated for 17 hours at ambient temperature and filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford methyl 3-amino-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate in 99% yield (2.81 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.18 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 262.2 (M + 1).

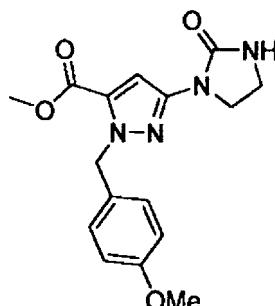
4. To a solution of methyl 3-amino-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (2.67 g, 10.21 mmol) and pyridine (1.4 mL, 17.30 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added 4-nitrophenyl chloroformate (2.70 g, 13.33 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours, and then hydrazine monohydrate (3.0 mL, 59.90 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour and washed with water and brine. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford methyl 3-(hydrazinecarboxamido)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate in 87% yield (2.85 g): MS (ES+) *m/z* 320.2 (M + 1).

5. A solution of methyl 3-(hydrazinecarboxamido)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (2.00 g, 6.26 mmol), trimethyl orthoformate (0.9 mL, 8.20 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (20 mg) in methanol (50 mL) was subjected to microwave irradiation for 10 minutes at 90 °C. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was washed with saturated sodium bicarbonate and water and dried *in vacuo* to afford methyl 1-(4-methoxybenzyl)-3-(5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate in 96% yield (1.98 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (br s,

1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) m/z 352.1 (M + 23).

PREPARATION 2

Preparation of methyl 1-(4-methoxybenzyl)-3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1H-pyrazole-5-carboxylate



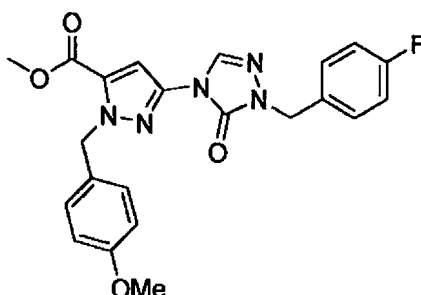
1. To a solution of methyl 3-amino-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (0.26 g, 1.00 mmol) in dichloromethane (4 mL) was added 2-chloroethylisocyanate (0.13 g, 1.20 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.16 g, 1.20 mmol) at ambient temperature. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The white precipitate was filtered and washed with dichloromethane (10 mL) to afford methyl 3-(3-(2-chloroethyl)ureido)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate as a white solid in 73% yield (0.27 g): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H); MS (ES+) m/z 388.7 (M + 23), 390.6 (M + 23).

2. To a suspended mixture of 3-(3-(2-chloroethyl)ureido)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (0.10 g, 0.27 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (9 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 0.013 g, 0.327 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours, quenched with 25% ammonium chloride aqueous solution and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography using 1~8% methanol in dichloromethane as an eluent to afford methyl 1-(4-methoxybenzyl)-3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1H-pyrazole-5-carboxylate as a white solid in 57% yield (0.05 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.19 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.59 (s, 2H),

4.80 (br s, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H); MS (ES+) m/z 352.8 (M + 23).

PREPARATION 3

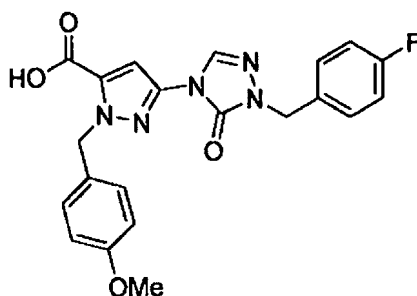
Preparation of methyl 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate



A mixture of methyl 1-(4-methoxybenzyl)-3-(5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (4.48 g, 13.6 mmol), *p*-fluorobenzylbromide (3.21 g, 17.0 mmol) and potassium carbonate (2.82 g, 20.4 mmol) in acetone (450 mL) was refluxed for 3.5 hours. The hot mixture was filtered and washed with acetone. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a light yellow solid, which was crystallized from acetone and diethyl ether to afford methyl 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate as a white solid (5.90 g, 98%); mp 139-140 °C; MS (ES+) m/z 459.9 (M + 23).

PREPARATION 4

Preparation of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

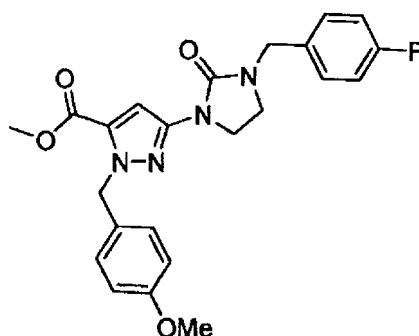


A mixture of methyl 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (3.80 g, 8.69 mmol) and sodium hydroxide (1 N solution, 18.2 mL, 18.2 mmol) in ethanol (100 mL) was refluxed for 2 hours,

concentrated to half the original volume. The pH of the resulting solution was adjusted to 2-3 with 1 N hydrochloric acid. The solid was collected and washed with water and diethyl ether to afford 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid as a white solid (3.5 g, 95%): mp 205-207 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 445.9 (M + 23).

PREPARATION 5

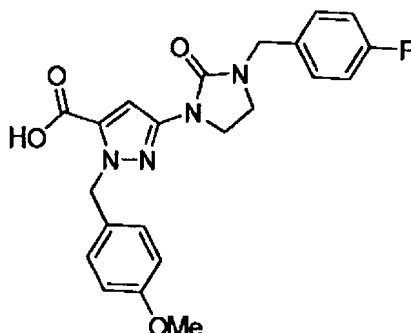
Preparation of methyl 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate



A suspended mixture of 1-(4-methoxybenzyl)-3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (0.95 g, 2.88 mmol), *p*-fluorobenzyl bromide (0.82 g, 4.31 mmol) and cesium carbonate (1.87 g, 5.75 mmol) in acetone (200 mL) was refluxed for 16 hours. Additional *p*-fluorobenzyl bromide (0.82 g, 4.31 mmol) and cesium carbonate (1.87 g, 5.75 mmol) were added and the reaction mixture was refluxed for an additional 16 hours. The hot mixture was filtered and washed with acetone. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford a light yellow solid which was purified by column chromatography using 30~50% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford methyl 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate as a clear oil in 48% yield (0.60 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.14 (m, 5H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 438.7 (M + 1).

PREPARATION 6

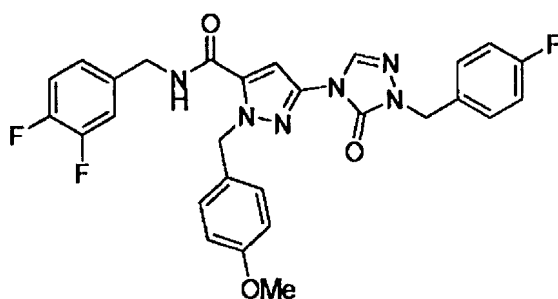
Preparation of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid



A mixture of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (0.61 g, 1.39 mmol) and sodium hydroxide (1 N solution, 2.9 mL, 2.92 mmol) in ethanol (15 mL) was refluxed for 1 hour. The reaction mixture was concentrated to half of its original volume and the pH was adjusted to 1 to 2 with 3 N hydrochloric acid solution. The solid was collected by filtration and washed with water and diethyl ether to afford 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid as a white solid in 83% yield (0.49 g): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.47 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.87-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 446.8 (M + 23).

PREPARATION 7

Preparation of *N*-(3,4-difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

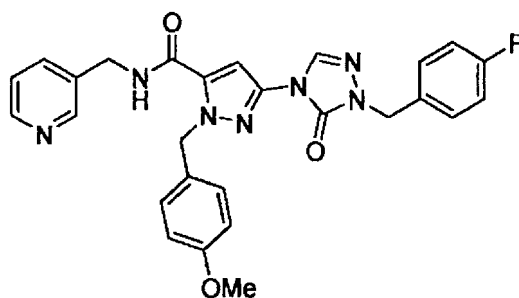


To a solution of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (0.30 g, 0.70 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.19 g, 0.92 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.18 mL, 1.02 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole (0.15 g, 1.10 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes and 3,4-difluorobenzylamine (0.12 g, 0.85 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours,

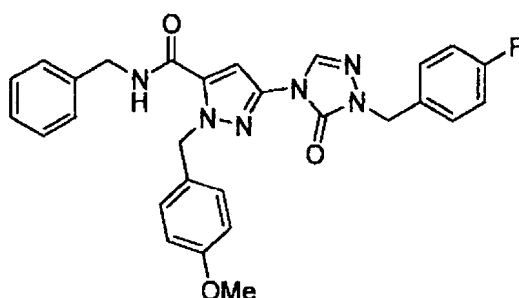
diluted with ethyl acetate (30 mL) and washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was washed with ethyl acetate/hexanes (1/10) to afford *N*-(3,4-difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide in 72% yield (0.28 g): mp 156-158 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13-6.87 (m, 6H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 549.2 (*M* + 1).

PREPARATION 8

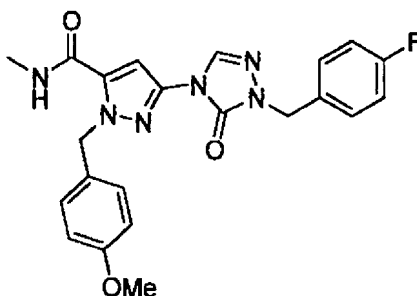
Preparation of 3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



To a solution of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (2.00 g, 4.72 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (110 mL) was added 1-hydroxy benzotriazole (HOBt) (1.28 g, 9.45 mmol), 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (3.03 g, 9.45 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (3.66 g, 28.3 mmol) and pyridin-3-ylmethanamine (0.77 g, 7.09 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 3 h and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (400 mL). The solid was filtered, washed with water (3 x 100 mL) and dried under vacuum over night to afford 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide as a colorless solid (2.3 g, 95%): mp 210-211 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.53-8.43 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 514.0 (*M* + 1).

PREPARATION 8.1**Preparation of *N*-benzyl-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide**

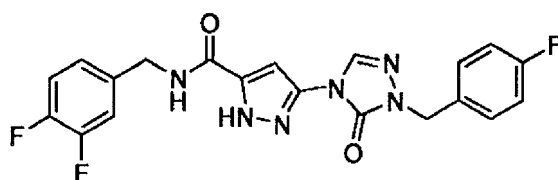
Following the procedure as describe in PREPARATION 8, making variations as required to replace 3,4-difluorobenzylamine with benzylamine to react with 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained in 52% yield: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.36-7.18 (m, 9H), 7.04-6.95 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 513.3 (*M* + 1).

PREPARATION 8.2**Preparation of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide**

Following the procedure as describe in PREPARATION 8, making variations as required to replace 3,4-difluorobenzylamine with methylamine to react with 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained in 99% yield: MS (ES+) *m/z* 437.3 (*M* + 1).

EXAMPLE 1

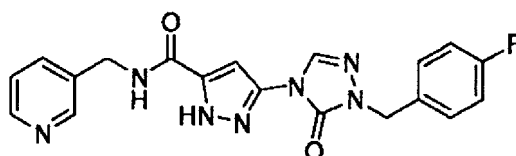
Synthesis of *N*-(3,4-difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



To a solution of *N*-(3,4-difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide (0.28 g, 0.51 mmol) in dichloromethane (50 mL) and trifluoroacetic acid (5 mL) was added trifluoromethylsulfonic acid (0.3 mL, 3.37 mmol) at ambient temperature. The resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was neutralized to pH 4 ~ 5 with saturated sodium bicarbonate. The resulting precipitate was filtered and washed with water and ethyl acetate to afford *N*-(3,4-difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide in 69% yield (0.15 g): mp 208-209 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 4H), 7.25-7.04 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 429.27 (*M* + 1).

EXAMPLE 2

Synthesis of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

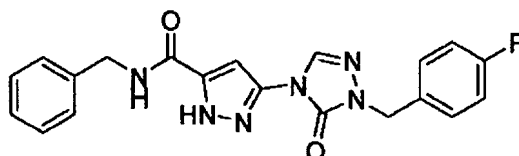


To a mixture of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide (3.50 g, 6.82 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added trifluoroacetic acid (100 mL) and trifluoromethanesulfonic acid (5.30 g, 35.4 mmol). The dark purple solution was stirred at ambient temperature for 1.5 h and concentrated *in vacuo*. The red solid residue was suspended in a mixture of methanol (30 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (500 mL) at 0 °C. The white solid was filtered, washed with water (3 x 100 mL), ether (2 x 20 mL) and purified by column chromatography using 2-10% methanol in dichloromethane as an eluent to afford 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide.

4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide as an off-white solid (1.72 g, 64%): mp 235-236 °C (ethanol); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.84 (br, 1H), 9.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 394.1 (*M* + 1).

EXAMPLE 2.1

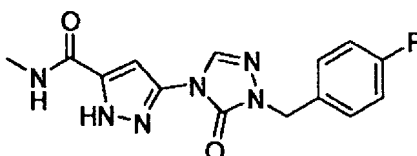
Synthesis of *N*-benzyl-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



Following the procedure as describe in EXAMPLE 2, making variations as required to replace *N*-(3,4-difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide with *N*-benzyl-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, the title compound was obtained in 99% yield: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 208-209 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48-7.02 (m, 10H), 4.91 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 393.3 (*M* + 1).

EXAMPLE 2.2

Synthesis of 3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

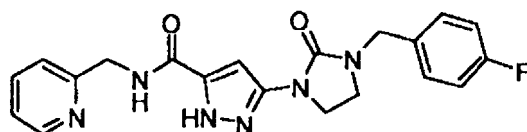


Following the procedure as describe in EXAMPLE 2, making variations as required to replace *N*-(3,4-difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide with 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, the title compound was obtained in 29% yield: mp 268-269 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.72 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.36-7.28 (m,

2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 2.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 317.2 ($M + 1$).

EXAMPLE 3

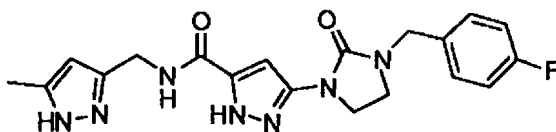
Synthesis of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



To a solution of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (0.12 g, 0.28 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.18 g, 0.57 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.22 g, 1.80 mmol) and pyridin-2-ylmethanamine (0.46 g, 0.43 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 72 h, and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL). The solid was filtered, washed with water (3 x 10 mL) and dried *in vacuo*. This solid was then suspended in dichloromethane (3 mL), followed by the addition of trifluoroacetic acid (2 mL) and trifluoromethanesulfonic acid (0.13 mL). The dark purple solution was stirred at ambient temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. The red solid residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL) at 0 °C and the resulting white solid was filtered, washed with water (3 x 10 mL), ether (2 x 10 mL) and then recrystallized from *N,N*-dimethylformamide/water to afford 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide as a white solid in 63% yield (0.07 g): mp 235-237 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.37-7.16 (m, 7H), 4.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H); MS (ES+) m/z 395.0 ($M + 1$).

EXAMPLE 4

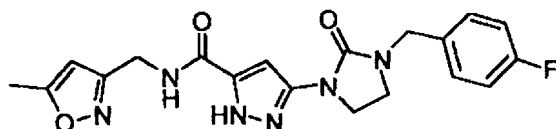
Synthesis of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



To a solution of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (0.12 g, 0.28 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.18 g, 0.57 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.22 g, 1.80 mmol) and (5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methanamine hydrochloride (0.066 g, 0.43 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 72 h and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL). The solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL) and dried under vacuum. This dried solid was then suspended in dichloromethane (3 mL), followed by the addition of trifluoroacetic acid (2 mL) and trifluoromethanesulfonic acid (0.13 mL). The dark purple solution was stirred at ambient temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. The red solid residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL) at 0 °C. The white solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL), ether (2 x 10 mL) and then recrystallized from *N,N*-dimethylformamide/water to afford 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide as a white solid (0.032 g, 29%): mp 254-255 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.16 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 397.8 (*M* + 1).

EXAMPLE 5

Synthesis of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

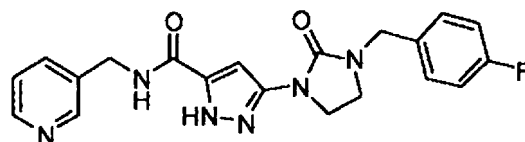


To a solution of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (0.12 g, 0.28 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added 1-hydroxy benzotriazole (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.18 g, 0.57 mmol),

N,N-diisopropylethylamine (0.22 g, 1.80 mmol) and (5-methylisoxazol-3-yl)methanamine hydrochloride (0.063 g, 0.43 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 72 h and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL). The solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL) and dried under vacuum. This dried solid was then suspended in dichloromethane (3 mL), followed by the addition of trifluoroacetic acid (2 mL) and trifluoromethanesulfonic acid (0.13 mL). The dark purple solution was stirred at ambient temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. The red solid residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL) at 0 °C. The white solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL), ether (2 x 10 mL) and recrystallized from *N,N*-dimethylformamide/water to afford 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide as an off-white solid (0.069 g, 62%); mp 294-296 °C (dec.) (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 398.8 (*M* + 1).

EXAMPLE 6

Synthesis of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

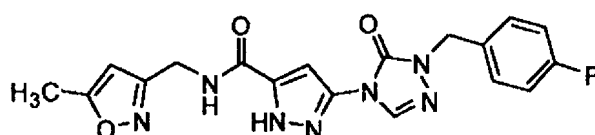


To a solution of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (0.15 g, 0.35 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (6 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole (0.096 g, 0.71 mmol), 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.23 g, 0.71 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.27 g, 2.12 mmol). The mixture was stirred for 10 minutes, followed by the addition of pyridin-3-ylmethanamine (0.057 g, 0.53 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL). The solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL) and dried under vacuum. This dried solid was then suspended in dichloromethane (3 mL), followed by the addition of trifluoroacetic acid (2 mL) and trifluoromethanesulfonic acid (0.15 mL). The dark

purple solution was stirred at ambient temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. The red solid residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL) at 0 °C. The white solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL) and ether (2 x 10 mL). The solid was purified by column chromatography using 2~10% methanol in dichloromethane as eluent to afford 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide as a white solid (0.09 g, 65%): mp 251-253 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.03 (s, 1H), 9.16 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 395.1 (*M* + 1).

EXAMPLE 7

Synthesis of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

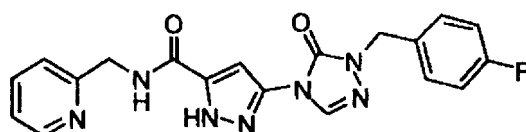


To a solution of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (0.12 g, 0.28 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.18 g, 0.57 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.22 g, 1.80 mmol) and (5-methylisoxazol-3-yl)methanamine hydrochloride (0.063 g, 0.43 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 72 h and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL). The solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL) and dried under vacuum. This dried solid was then suspended in dichloromethane (3 mL), followed by the addition of trifluoroacetic acid (3 mL) and trifluoromethanesulfonic acid (0.13 mL). The dark purple solution was stirred at ambient temperature for 2 h and concentrated *in vacuo*. The red solid residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL) at 0 °C. The white solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL), ether (2 x 10 mL) and recrystallized from *N,N*-dimethylformamide/water to afford 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-

carboxamide as an off-white solid (0.09 g, 81%): mp 276-277 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.85 (s, 1H), 9.31 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 397.8 (*M* + 1).

EXAMPLE 8

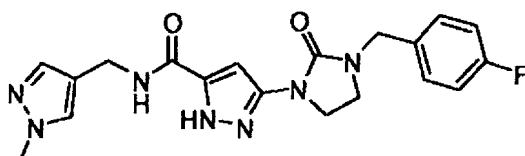
Synthesis of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



To a solution of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (0.12 g, 0.28 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole (0.077 g, 0.57 mmol), 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.18 g, 0.57 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.22 g, 1.80 mmol) and pyridin-2-ylmethanamine (0.046 g, 0.43 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 72 h and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL). The solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL) and dried under vacuum. This dried solid was then suspended in dichloromethane (3 mL), followed by the addition of trifluoroacetic acid (3 mL) and trifluoromethanesulfonic acid (0.13 mL). The dark purple solution was stirred at ambient temperature for 2 h and it was concentrated *in vacuo*. The red solid residue was suspended in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (15 mL) at 0 °C. The white solid was collected by filtration, washed with water (3 x 10 mL), ether (2 x 10 mL) and recrystallized from *N,N*-dimethylformamide/water to afford 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide as an off-white solid (0.087 g, 79%): mp 224-225 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.83 (br, 1H), 9.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 393.8 (*M* + 1).

EXAMPLE 8.1

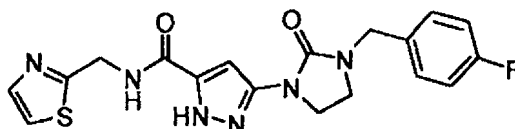
Synthesis of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



Following the procedure as described in EXAMPLE 8, making variations as required to replace pyridin-2-ylmethanamine with (1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methanamine hydrochloride to react with 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained as an off-white solid in 49% yield: mp 244-245 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (br s, 1H), 8.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.80-3.74 (m, 5H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 397.8 (*M* + 1).

EXAMPLE 8.2

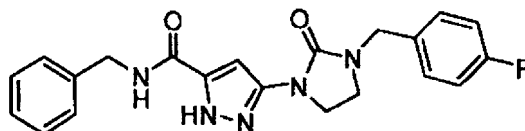
Synthesis of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-(thiazol-2-ylmethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



Following the procedure as described in EXAMPLE 8, making variations as required to replace pyridin-2-ylmethanamine with thiazol-2-ylmethanamine hydrochloride to react with 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained as a white solid in 76% yield: mp 272-274 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.9 (*M* + 1).

EXAMPLE 8.3

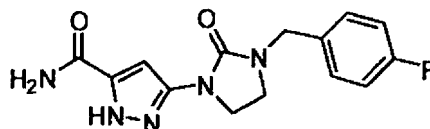
Synthesis of *N*-benzyl-3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



Following the procedure as described in EXAMPLE 8, making variations as required to replace pyridin-2-ylmethanamine with benzylamine to react with 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained as a white solid in 66% yield: mp 262-263 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36-7.15 (m, 10H), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 399.8 (*M* + 1).

EXAMPLE 8.4

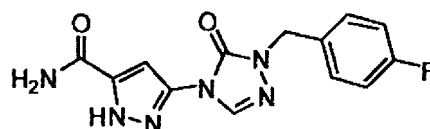
Synthesis of 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide



Following the procedure as described in EXAMPLE 8, making variations as required to replace pyridin-2-ylmethanamine with ammonium chloride to react with 3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained as an off-white solid in 61% yield: mp 256-258 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 303.8 (*M* + 1).

EXAMPLE 8.5

Synthesis of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

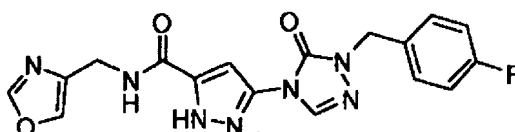


Following the procedure as described in EXAMPLE 8, making variations as required to replace pyridin-2-ylmethanamine with ammonium chloride to react with 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazole-5-

carboxylic acid, the title compound was obtained as a white solid in 40% yield: mp > 270 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.96 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 302.9 (*M* + 1).

EXAMPLE 8.6

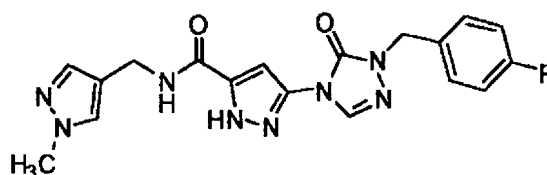
Synthesis of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(oxazol-4-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



Following the procedure as described in EXAMPLE 8, making variations as required to replace pyridin-2-ylmethanamine with oxazol-4-ylmethanamine hydrochloride to react with 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained as a white solid in 66% yield: mp 267-268 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.80 (s, 1H), 9.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 383.8 (*M* + 1).

EXAMPLE 8.7

Synthesis of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

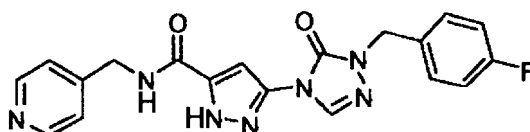


Following the procedure as described in EXAMPLE 8, making variations as required to replace pyridin-2-ylmethanamine with (1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methanamine to react with 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained as a white solid in 53% yield: mp 239-241 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77 (s, 1H), 9.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-

7.27 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); MS (ES+) m/z 396.9 ($M + 1$).

EXAMPLE 8.8

Synthesis of 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide



Following the procedure as described in EXAMPLE 8, making variations as required to replace pyridin-2-ylmethanamine with pyridin-4-ylmethanamine to react with 3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, the title compound was obtained as a white solid in 77% yield: mp 262-263 °C (*N,N*-dimethylformamide/water); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.86 (br s, 1H), 9.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.53-8.51 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 393.8 ($M + 1$).

EXAMPLE 9

Measuring Stearoyl-CoA Desaturase Inhibition Activity of a Test Compound Using Mouse Liver Microsomes

The identification of compounds of the invention as SCD inhibitors was readily accomplished using the SCD microsomal assay procedure described in Shanklin J. and Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514.

Preparation of Mouse Liver Microsomes:

Male ICR outbred mice, on a high-carbohydrate, low fat diet, under light halothane (15% in mineral oil) anesthesia are sacrificed by exsanguination during periods of high enzyme activity. Livers are immediately rinsed with cold 0.9% NaCl solution, weighed and minced with scissors. All procedures are performed at 4°C unless specified otherwise. Livers are homogenized in a solution (1/3 w/v) containing 0.25 M sucrose, 62 mM potassium phosphate buffer (pH 7.0), 0.15 M KCl, 15 mM *N*-acetylcysteine, 5 mM

MgCl₂, and 0.1 mM EDTA using 4 strokes of a Potter-Elvehjem tissue homogenizer. The homogenate is centrifuged at 10,400 x g for 20 min to eliminate mitochondria and cellular debris. The supernatant is filtered through a 3-layer cheesecloth and centrifuged at 105,000 x g for 60 min. The microsomal pellet is gently resuspended in the same homogenization solution with a small glass/teflon homogenizer and stored at -70 °C. The absence of mitochondrial contamination is enzymatically assessed. The protein concentration is measured using bovine serum albumin as the standard.

Incubation of Mouse Liver Microsomes with Test Compounds:

Desaturase activity is measured as the release of ³H₂O from [9,10-³H]stearoyl-CoA. Reactions per assay point conditions are as follows: 2 µL 1.5 mM stearoyl-CoA, 0.25 µL 1 mCi/mL ³H stearoyl CoA, 10 µL 20 mM NADH, 36.75 µL 0.1 M PK buffer (K₂HPO₄/NaH₂PO₄, pH 7.2). The test compound or control solution is added in a 1 µL volume. Reactions are started by adding 50 µL of microsomes (1.25 mg/mL). The plates are mixed and after 15 min incubation on a heating block (25 °C), the reactions are stopped by the addition of 10 µL 60% PCA. An aliquot of 100 µL is then transferred to a filter plate pretreated with charcoal and the plate centrifuged at 4000 rpm for 1 minute. The flow through containing the ³H₂O released by the SCD1 desaturation reaction is added to scintillation fluid and the radioactivity measured in a Packard TopCount. The data is analysed to identify the IC₅₀ for test compounds and reference compounds.

Representative compounds of the invention showed activity as inhibitors of SCD when tested in this assay. The activity was defined in terms of % SCD enzyme activity remaining at the desired concentration of the test compound or as the IC₅₀ concentration. The IC₅₀ (affinity) of the example compounds toward the stearoyl-CoA desaturase is comprised between around 20 mM and 0.0001 µM or between around 5 µM and 0.0001 µM or between around 1 µM and 0.0001 µM.

The following Table provides data that exemplifies representative compounds and their Microsomal IC₅₀ (µM) data.

Example	Compound name	Microsomal IC ₅₀ (µM)
1	<i>N</i> -(3,4-difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-	0.008

Example	Compound name	Microsomal IC ₅₀ (µM)
	1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	
2	3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(pyridin-3-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-3-carboxamide	0.007
2.1	<i>N</i> -Benzyl-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.006
2.2	3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.385
3	3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)- <i>N</i> -(pyridin-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.045
4	3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)- <i>N</i> -((5-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.088
5	3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)- <i>N</i> -((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.037
6	3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)- <i>N</i> -(pyridin-3-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.003
7	3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.022
8	3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(pyridin-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.023

Example	Compound name	Microsomal IC ₅₀ (μM)
8.1	3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-((1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.122
8.2	3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-N-(thiazol-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.008
8.3	<i>N</i> -benzyl-3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.011
8.4	3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.368
8.5	3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.488
8.6	3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(oxazol-4-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.165
8.7	3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -((3-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.147
8.8	3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-yl)- <i>N</i> -(pyridin-4-ylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide	0.065

Those skilled in the art are aware of a variety of modifications to this assay that can be useful for measuring inhibition of stearoyl-CoA desaturase activity in microsomes or in cells by test compounds.

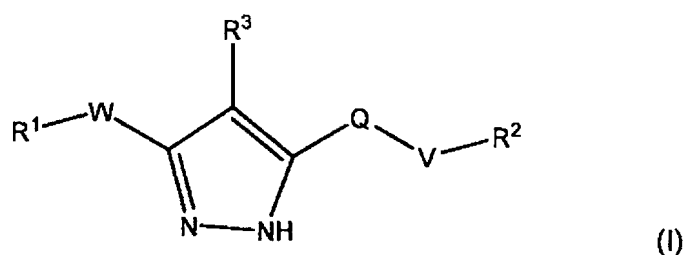
From the foregoing it will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for purposes of illustration, various modifications

may be made without deviating from the spirit and scope of the invention. Accordingly, the invention is not limited except as by the appended claims.

CLAIMS

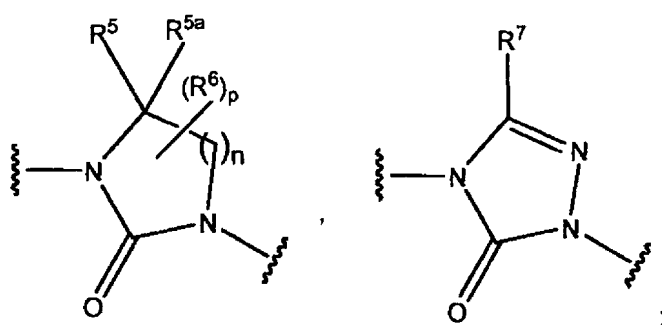
We Claim:

1. A compound of Formula (I):



wherein,

Q is



W is $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, C_1-C_6 alkylene, C_2-C_8 alkenylene, C_2-C_8 alkynylene or a direct bond;

V is selected from a C_1-C_6 alkylene;

n is 1, 2, or 3;

p is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

R^1 is hydrogen, an optionally substituted C_1-C_7 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_7 alkoxy, hydroxy C_1-C_4 alkyl, C_1-C_7 alkoxy C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl, halo C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_2-C_{10} heterocyclyl, an optionally substituted C_2-C_{10} heterocyclyl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl, or an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl C_1-C_4 alkyl;

R^2 is C_3-C_7 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_7 alkoxy, hydroxy, hydroxy C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkyl, C_1-C_6 alkoxy C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl, an optionally substituted C_2-C_{10} heterocyclyl, or and

optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl, provided that V-R² is not quinolin-4-ylmethyl when R¹ is an alkyl;

R³ is hydrogen, C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆alkoxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkoxyC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₁₀heterocyclyl, C₆-C₁₀aryl, C₈-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, halo, haloC₁-C₄alkyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, or -N(R⁸)₂;

R⁵ and R^{5a} are independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, haloC₁-C₄alkyl, hydroxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₁-C₈alkoxy, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl and C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl;

or R⁵ and R^{5a} are together to form an oxo (=O) group, or to form a C₃-C₇cycloalkyl;

R⁶, for each occurrence, is independently selected from C₁-C₆alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₃-C₇cycloalkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₂-C₁₀heterocyclyl, hydroxyC₁-C₄alkyl, haloC₁-C₄alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl-N(R⁸)C(O)R¹², -C(O)N(R⁸)R¹², -OC(O)N(R⁸)R¹², -N(R⁸)C(O)OR¹², -N(R⁸)C(O)N(R⁸)R¹², -OR¹², -SR¹², -N(R⁸)R¹², -S(O)₂R¹², -N(R⁸)S(O)₂R¹², -S(O)₂N(R⁸)R¹², -OS(O)₂N(R⁸)R¹², -C(O)R¹², -OC(O)R¹², -N(R⁸)C(=N(R^{8a}))N(R⁸)R¹², -N(R⁸)C(=S)N(R⁸)R¹², -N(R⁸)((R^{8a})N=)CR¹², and -C(=N(R^{8a}))N(R⁸)R¹²;

or R⁵ and R⁶ on adjacent carbons together to form a C₃-C₇cycloalkyl or C₆-C₁₀aryl;

R⁷ is hydrogen, C₁-C₇alkyl, haloC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₃-C₇cycloalkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₂-C₁₀heterocyclyl, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl or aralkyl;

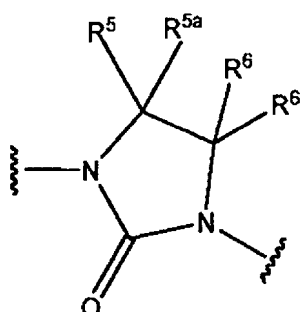
R⁸, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C₁-C₇alkyl, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₂-C₁₀heterocyclyl and aralkyl; and

R^{8a}, for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C₁-C₇alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, and cyano;

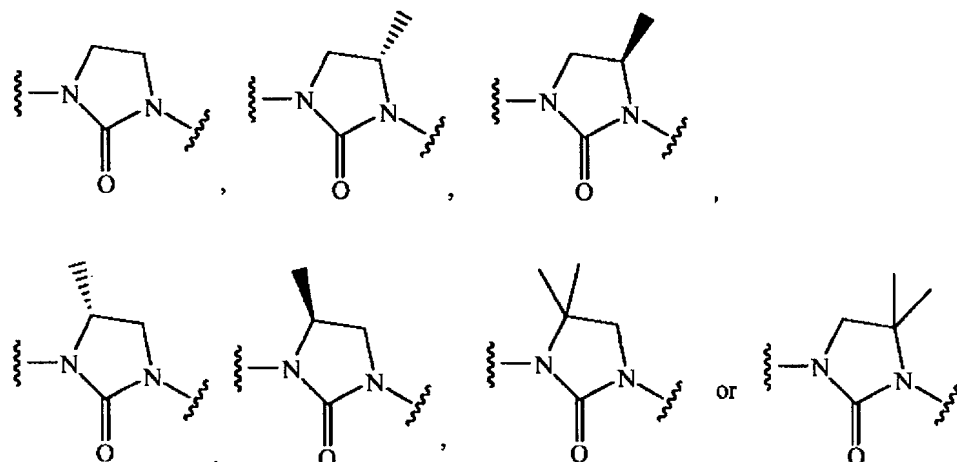
R¹², for each occurrence, is independently selected from hydrogen, C₃-C₇alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₇alkoxy, hydroxy, hydroxyC₁-C₄alkyl, C₁-C₈alkoxyC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, haloC₁-C₄alkyl, aralkyl, aralkyloxy, C₂-C₁₀heterocyclyl, C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, and C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

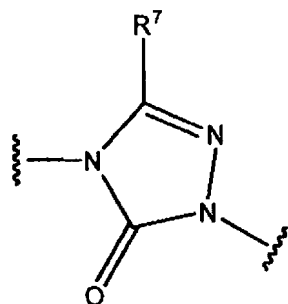
2. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein Q is



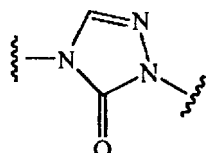
3. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to Claim 2, wherein Q is



4. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to Claim 1, wherein Q is



5. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to Claim 4, wherein Q is



6. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 through 5 wherein W is $-N(R^8)C(O)-$, and R^1 is hydrogen, C_1 - C_7 alkyl, an optionally substituted C_6 - C_{10} aryl, an optionally substituted C_6 - C_{10} aryl/ C_1 - C_4 alkyl or an optionally substituted C_1 - C_{10} heteroaryl/ C_1 - C_4 alkyl.

7. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to Claim 6, wherein the aryl or heteroaryl group of C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl/ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl or C_1 - C_{10} heteroaryl/ C_1 - C_4 alkyl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, cyano, nitro, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl/ C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl/ C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl/ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, C_1 - C_{10} heteroaryl/ C_1 - C_6 alkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, where each R^{14} is independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkylalkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl/ C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl/ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, or C_1 - C_{10} heteroaryl/ C_1 - C_4 alkyl; each R^{15} is independently a direct bond or a straight or branched C_1 - C_6 alkylene or C_1 - C_6 alkenylene chain; and each R^{16} is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl/ C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl/ C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl/ C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl or C_1 - C_{10} heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

8. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to anyone of claims 1 through 5, wherein W is a direct bond and R^1 is an optionally substituted C_6 - C_{10} aryl or an optionally substituted C_1 - C_{10} heteroaryl.

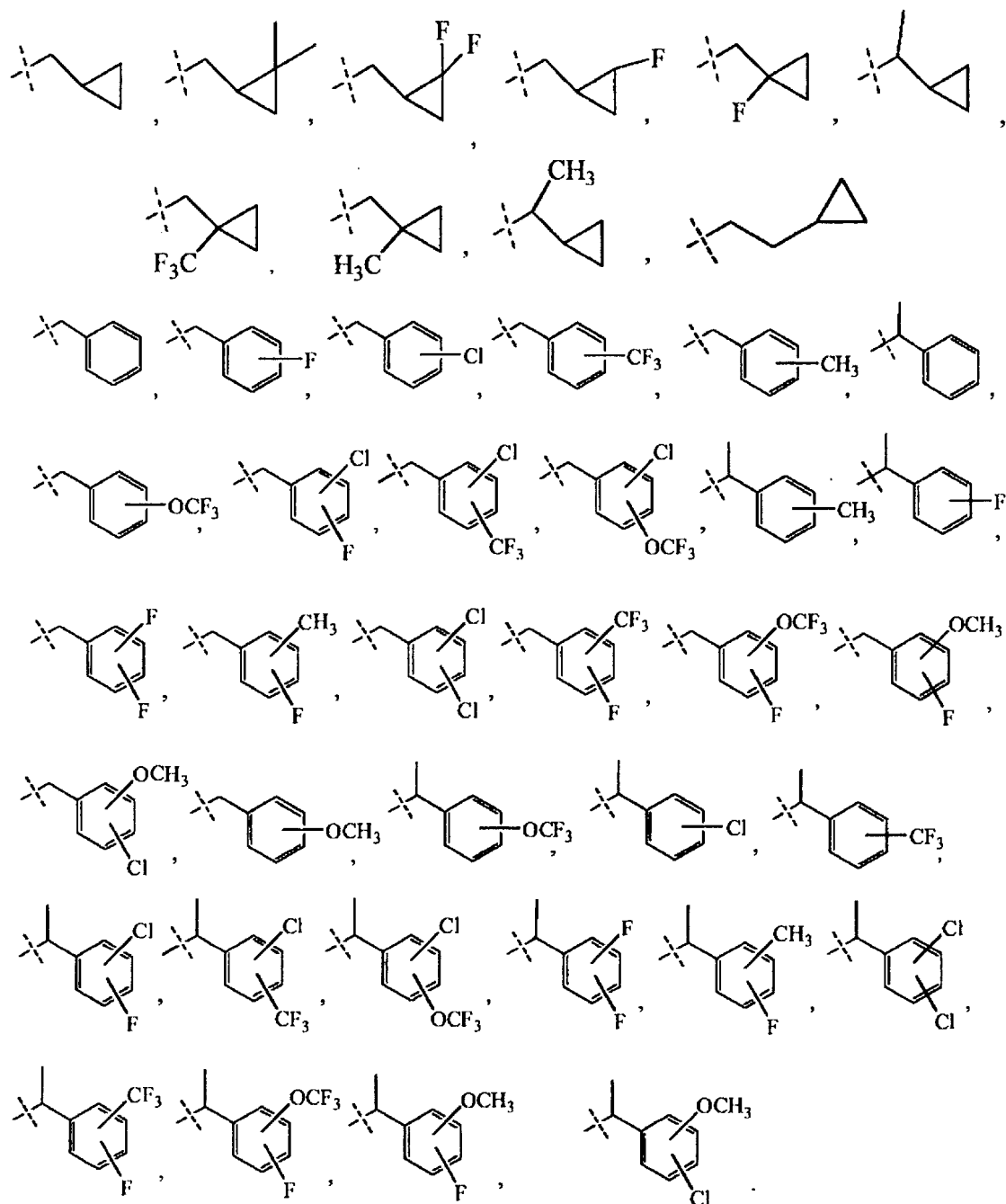
9. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to Claim 8, wherein the aryl or heteroaryl group of R^1 are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, cyano, nitro, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_6 alkyl, $-R^{15}$ -OR¹⁴, $-R^{15}$ -OC(O)-R¹⁴, $-R^{15}$ -N(R¹⁴)₂, $-R^{15}$ -C(O)R¹⁴, $-R^{15}$ -C(O)OR¹⁴, $-R^{15}$ -C(O)N(R¹⁴)₂, $-R^{15}$ -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, $-R^{15}$ -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, $-R^{15}$ -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶), $-R^{15}$ -SR¹⁶, $-R^{15}$ -S(O)_tR¹⁶, and $-R^{15}$ -S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkylalkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, or C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_4 alkyl; each R¹⁵ is independently a direct bond or a straight or branched C_1 - C_6 alkylene or C_1 - C_6 alkenylene chain; and each R¹⁶ is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl or C_1 - C_{10} heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

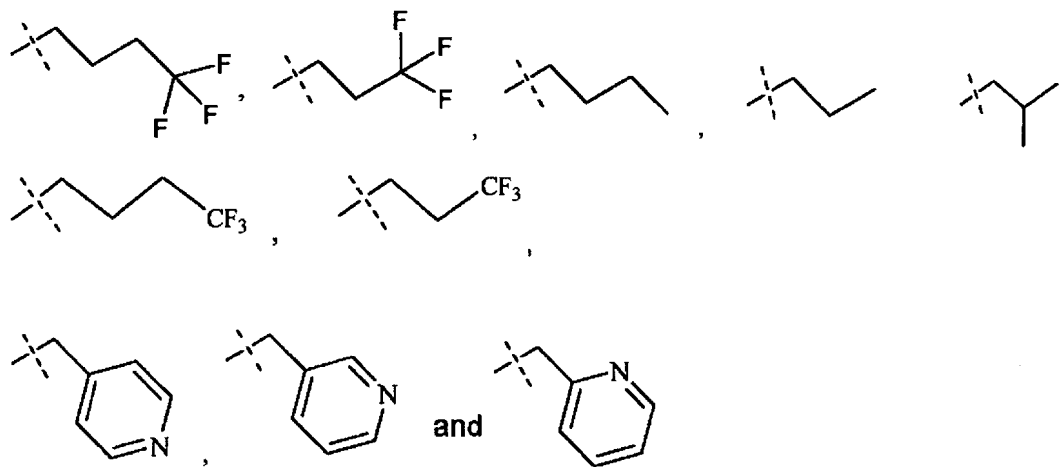
10. The compound according to any of the preceding claims, wherein R² is hydroxy, an optionally substituted C_3 - C_7 cycloalkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, an optionally substituted C_6 - C_{10} aryl, an optionally substituted C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyloxy or an optionally substituted C_1 - C_{10} heteroaryl.

11. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to Claim 10, wherein the aryl group of the arylalkyloxy, the cycloalkyl, aryl and heteroaryl are optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, cyano, nitro, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_6 alkyl, $-R^{15}$ -OR¹⁴, $-R^{15}$ -OC(O)-R¹⁴, $-R^{15}$ -N(R¹⁴)₂, $-R^{15}$ -C(O)R¹⁴, $-R^{15}$ -C(O)OR¹⁴, $-R^{15}$ -C(O)N(R¹⁴)₂, $-R^{15}$ -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, $-R^{15}$ -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, $-R^{15}$ -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶), $-R^{15}$ -SR¹⁶, $-R^{15}$ -S(O)_tR¹⁶, and $-R^{15}$ -S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkylalkyl, C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} aryl C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_6 heterocyclyl, C_2 - C_6 heterocyclyl C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_{10} heteroaryl, or C_1 - C_{10} heteroaryl C_1 - C_4 alkyl; each R¹⁵ is

independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R¹⁶ is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl(C₁-C₄alkyl), C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀aryl(C₁-C₄alkyl), C₂-C₈heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclyl(C₁-C₄alkyl), C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

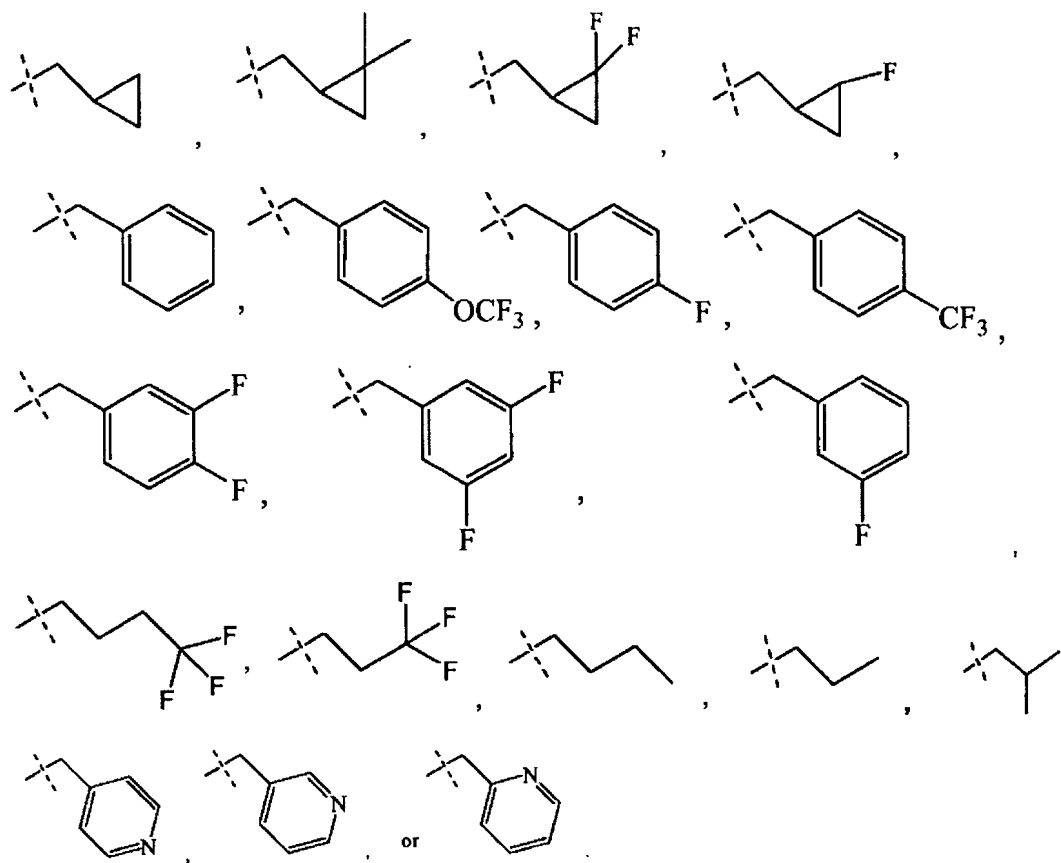
12. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any of the preceding claims, wherein V-R² is selected from the group consisting of:





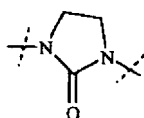
13. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any of the preceding claims, wherein

-V-R² is



14. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim

1, wherein;



Q is

W is $-N(R^8)C(O)-$;

V is a C_1-C_6 alkylene;

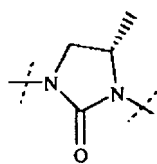
R^1 is hydrogen, C_1-C_7 alkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_2-C_{10} heterocyclyl, an optionally substituted C_2-C_{10} heterocyclyl C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl, or an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl C_1-C_4 alkyl;

R^2 is hydroxy, C_3-C_7 alkyl, halo C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl, or an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl;

R^3 is hydrogen; and

R^6 is hydrogen or C_1-C_4 alkyl.

15. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein



Q is

W is $-N(R^8)C(O)-$;

V is a C_1-C_6 alkylene;

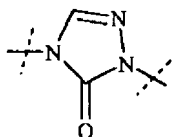
R^1 is hydrogen, an optionally substituted aralkyl, or an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl C_1-C_4 alkyl;

R^2 is C_3-C_7 alkyl, halo C_1-C_4 alkyl, an optionally substituted C_3-C_7 cycloalkyl, an optionally substituted C_6-C_{10} aryl, or an optionally substituted C_1-C_{10} heteroaryl;

R^3 is hydrogen; and

R^6 is hydrogen.

16. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein



Q is ;

W is -N(R⁸)C(O)- or a direct bond;

V is a C₁-C₆alkylene;

R¹ is hydrogen, C₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, an optionally substituted C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclyl, an optionally substituted C₂-C₁₀heterocyclylC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl;

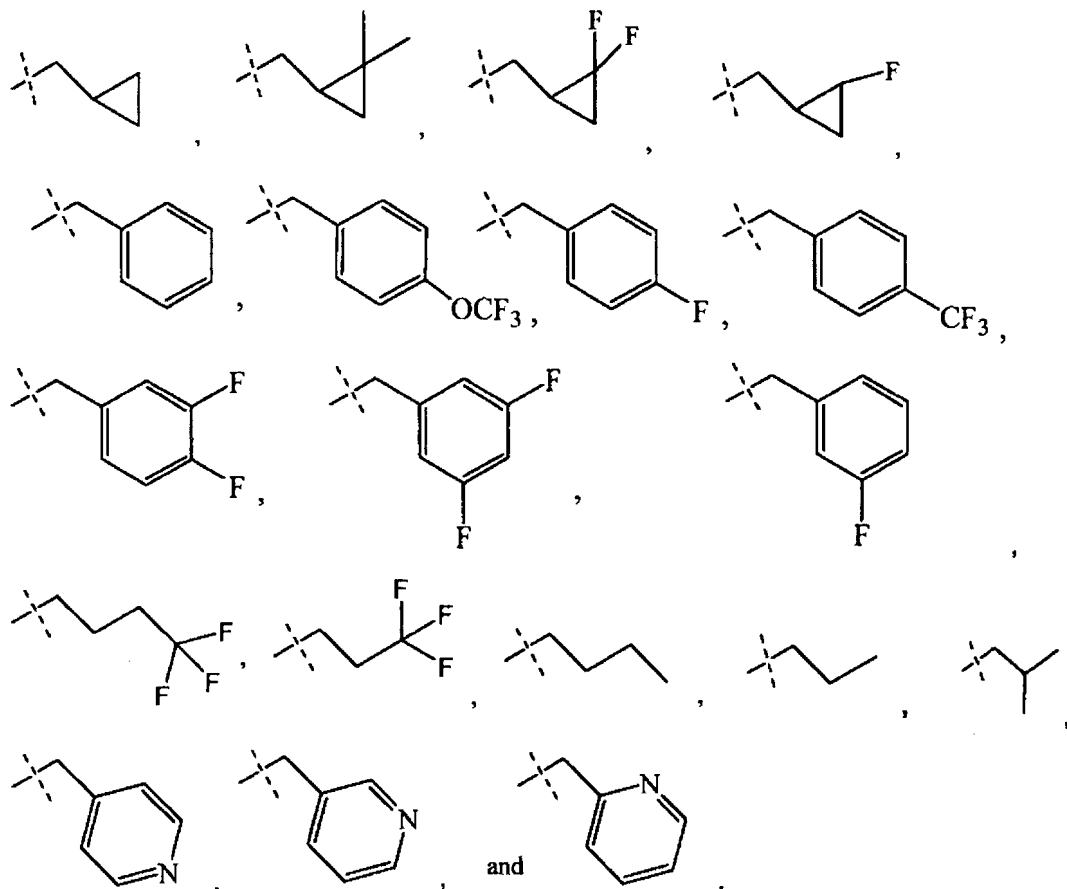
R² is a C₃-C₇alkyl, haloC₁-C₄alkyl, an optionally substituted C₃-C₇cycloalkyl, an optionally substituted C₆-C₁₀aryl, or an optionally substituted C₁-C₁₀heteroaryl;

R³ is hydrogen; and

R⁶ is hydrogen or C₁-C₄alkyl.

17. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to anyone of Claims 14, 15, and 16 wherein each aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl portion of an R¹ or R² group is independently optionally substituted with one or more substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halo, C₁-C₆haloalkyl, cyano, nitro, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₆alkyl, -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), -R¹⁵-SR¹⁶, -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶, and -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂, where each R¹⁴ is independently hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl, or C₁-C₁₀heteroarylC₁-C₄alkyl; each R¹⁵ is independently a direct bond or a straight or branched C₁-C₆alkylene or C₁-C₆alkenylene chain; and each R¹⁶ is C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₃-C₇cycloalkylC₁-C₄alkyl, C₆-C₁₀aryl, C₆-C₁₀arylC₁-C₄alkyl, C₂-C₆heterocyclyl, C₂-C₆heterocyclylC₁-C₄alkyl, C₁-C₁₀heteroaryl or C₁-C₁₀heteroarylalkyl; and where each t is 1 to 2.

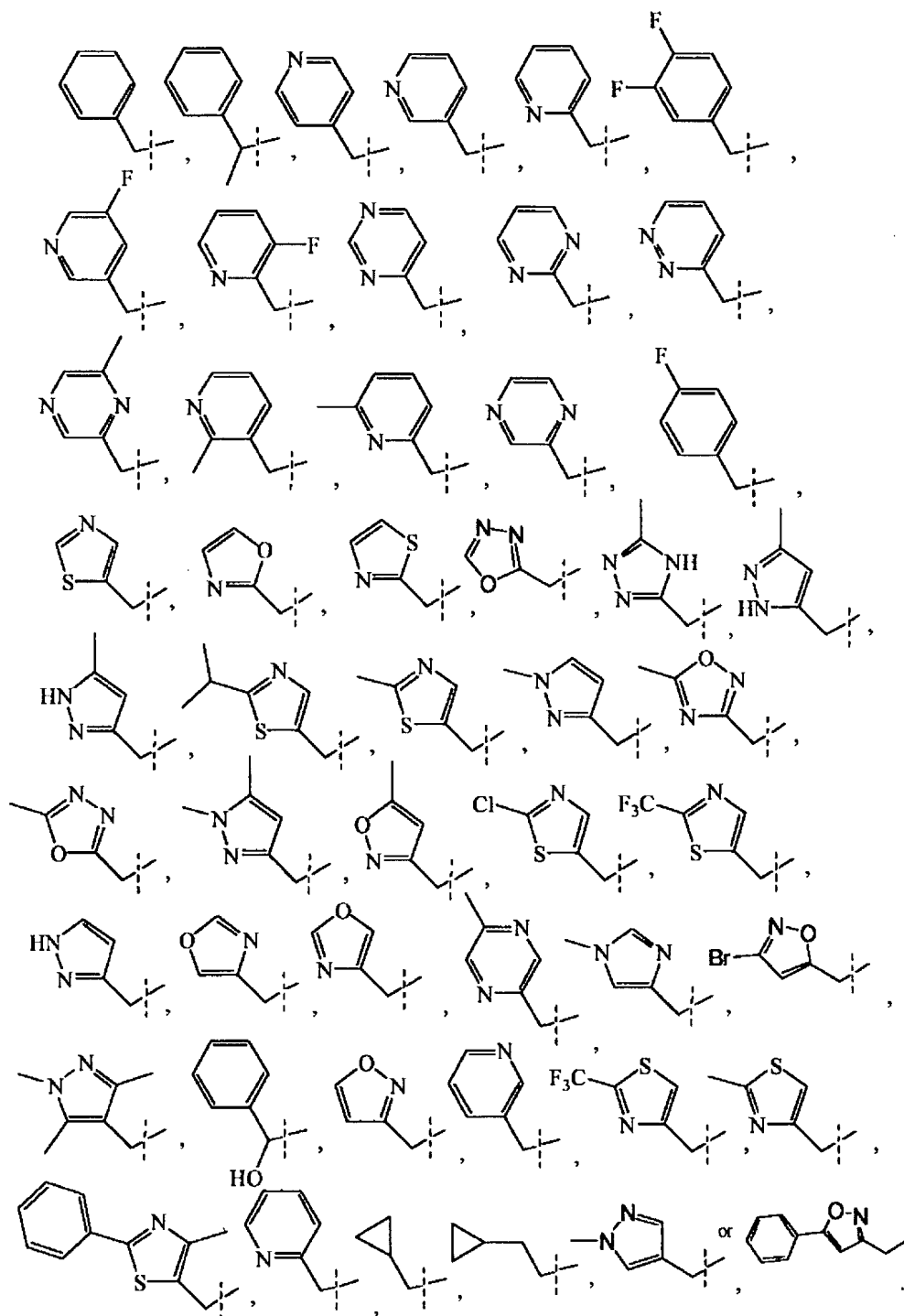
18. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of Claims 14 through 17 wherein $-V-R^2$ is selected from the group consisting of:



19. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 6, wherein

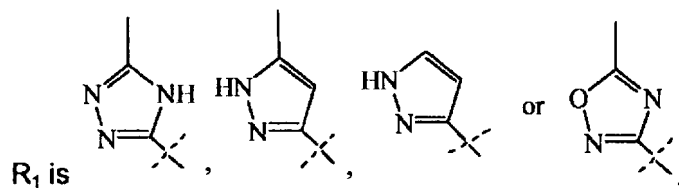
W is $-N(R^6)C(O)-$, and

R^1 is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl,

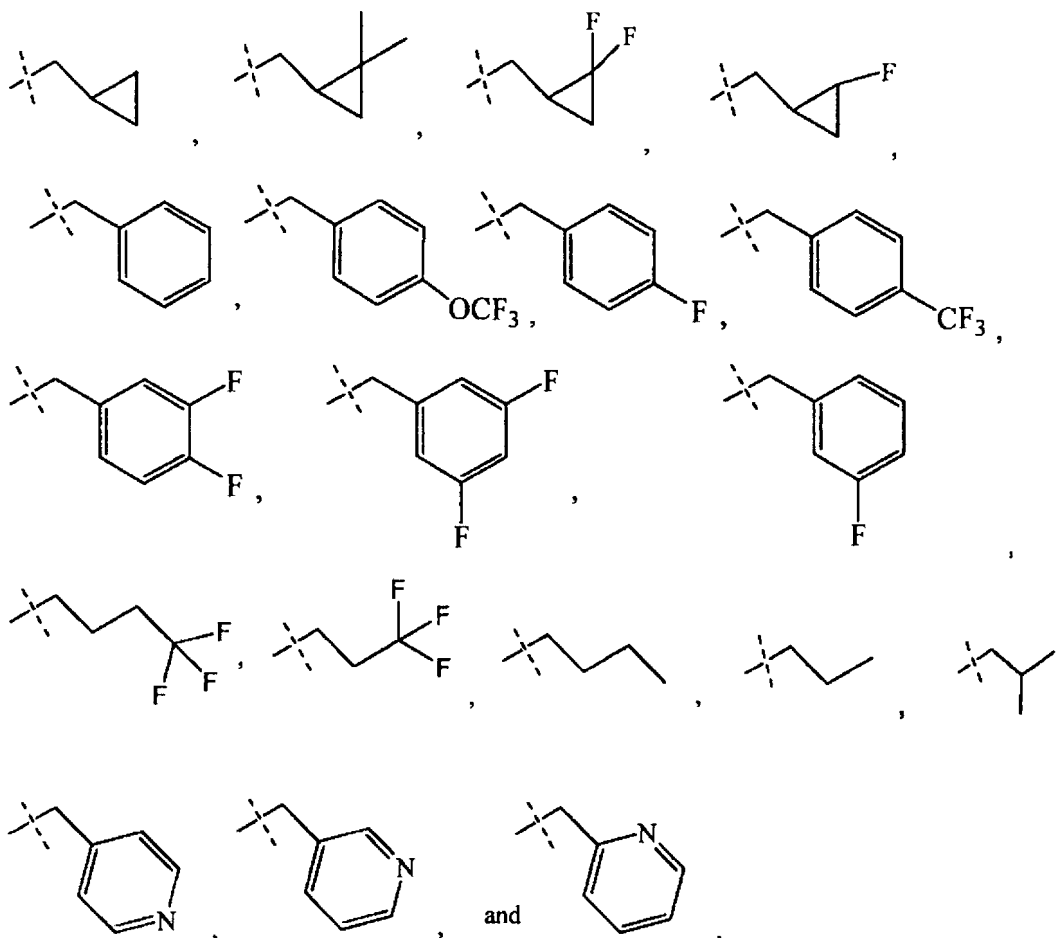


20. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to Claim 8 wherein

W is a direct bond and



21. The compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to Claim 19 or 20, wherein $-V-R^2$ is selected from the group consisting of:



22. The compound according to claim 1, wherein the compound is

N-(3,4-Difluorobenzyl)-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

N-Benzyl-3-(1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(oxazol-4-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(thiazol-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
N-Benzyl-3-(3-(4-fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(3-(4-Fluorobenzyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl)-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,
3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, and
3-(1-(4-Fluorobenzyl)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)-*N*-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A pharmaceutical composition, comprising:

the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
according to any one of claims 1-22 and
a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

24. A method of inhibiting human stearyl-CoA desaturase (hSCD) activity comprising:
contacting a source of hSCD with the compound of Formulae (I) or
pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of Claims 1-22.

25. A method of treating a disease or condition mediated by stearyl-CoA desaturase (SCD) in a mammal, comprising:
administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-22.

26. The method according to claim 25, wherein the disease or condition is metabolic syndrome, Syndrome X, diabetes, insulin resistance, hyperinsulinemia, reperfusion injury, angioplastic restenosis, thrombosis, decreased glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders, weight loss, body mass index or leptin related diseases.

27. The method according to claim 26, wherein the metabolic syndrome is dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, or hypercoagulability.

28. The method according to claim 26, wherein the bodyweight disorder is obesity, overweight, cachexia or anorexia.

29. The method according to claim 25, where the disease or condition is a skin disorder.

30. The method according to claim 29, wherein the skin disorder is eczema, acne, psoriasis, or keloid scar formation or prevention.

31. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, of any one of claims 1-22 in combination with a therapeutically effective amount of insulin, an insulin derivative or mimetic; an insulin secretagogue; an insulinotropic sulfonylurea receptor ligand; a PPAR ligand; an insulin sensitizer; biguanide; an alpha-glucosidase inhibitors; GLP-1, a GLP-1 analog or mimetic; a DPPIV inhibitor; a HMG-CoA reductase inhibitor; a squalene synthase inhibitor; an FXR or LXR ligand; cholestyramine; a fibrate; nicotinic acid; or aspirin.

32. Use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-22, for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of a disease or condition in a subject mediated by the inhibition of stearyl-CoA desaturase.

33. The use according to claim 32, wherein the disease or condition is metabolic syndrome, Syndrome X, diabetes, insulin resistance, hyperinsulinemia, reperfusion injury, angioplasty restenosis, thrombosis, decreased glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, Type II diabetes, Type I diabetes, diabetic complications, body weight disorders, weight loss, body mass index or leptin related diseases.

34. The use according to claim 33, wherein the metabolic syndrome is dyslipidemia, obesity, insulin resistance, hypertension, microalbuminemia, hyperuricaemia, or hypercoagulability.

35. The method according to claim 33, wherein the bodyweight disorder is obesity, overweight, cachexia or anorexia.

36. The method according to claim 32, where the disease or condition is a skin disorder.

37. The method according to claim 36, wherein the skin disorder is eczema, acne, psoriasis, or keloid scar formation or prevention.

38. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-22 for use as a medicament.
39. A pharmaceutical composition according to claim 23 or 31 for use as a medicament.
40. Use of a pharmaceutical composition according to claims 23 or 31 for the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition in a subject mediated by the inhibition of stearyl-CoA desaturase.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/064672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/04 C07D403/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/427
A61P3/04

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/024390 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; XENON PHARMACEUTICALS INC) 28 February 2008 (2008-02-28) claim 1	1-40
Y	WO 2009/103739 A1 (NOVARTIS AG [CH]; XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; CHOWDHURY SULTAN [CA] 27 August 2009 (2009-08-27) claim 1	1-40



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2010

Date of mailing of the international search report

30/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/064672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008024390 A2	28-02-2008	AU 2007288245 A1	28-02-2008
		CA 2661017 A1	28-02-2008
		CN 101506203 A	12-08-2009
		EP 2086970 A2	12-08-2009
		JP 2010501567 T	21-01-2010
		KR 20090040478 A	24-04-2009
		RU 2009110254 A	27-09-2010
		US 2010239520 A1	23-09-2010
WO 2009103739 A1	27-08-2009	AR 070429 A1	07-04-2010
		AU 2009216769 A1	27-08-2009
		CA 2715947 A1	27-08-2009
		EC SP100411 A	30-09-2010
		EP 2245029 A1	03-11-2010
		PE 14732009 A1	23-10-2009
		US 2009264444 A1	22-10-2009

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de Marzo de 2011 (10.03.2011)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2011/039358 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:
C07D 403/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2010/064672

(22) Fecha de Presentación Internacional:
1 de Octubre de 2010 (01.10.2010)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
61/247,674 1-October-2009 (01.10.2009) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH). XENON PHARMACEUTICALS INC. [CA/CA]; 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): DALES, Natalie [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 400 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). FU, Jianmin [US/CA]; 3170 Quintette Crescent, Coquitlam, British Columbia V3E 3B6 (CA). JIA, Qi [CA/CA]; 7633 Buller Avenue, Burnaby, British Columbia V5J 5M6 (CA). POKROVSKAIA, Natalia [CA/CA]; #202 - 335 Carnarvon Street, New Westminster, British Columbia V3L 1B9 (CA). SUN, Shaoyi [CA/CA]; 5-1200 Brunette Avenue, Coquitlam, British Columbia V3K 1G3 (CA). ZHANG, Zaihui [CA/CA]; 4038 MacDonald Street, Vancouver, British Columbia V6L 2N9 (CA).

(74) Agente : CAMPBELL, Lachlan; NOVARTIS PHARMA AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título : DERIVADOS DE PIRAZOL QUE MODULAN LA ESTEAROIL-COA-DESATURASA

(57) Resumen: La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que modulan la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa. También se abarcan los métodos para utilizar estos derivados con el fin de modular la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa, y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos derivados.

WO 2011/039358 A1

DERIVADOS DE PIRAZOL QUE MODULAN

LA ESTEAROIL-COA-DESATURASA

La presente invención se refiere generalmente al campo de los
5 inhibidores de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), tales como los
derivados heterocíclicos, y a los usos de estos compuestos en el
tratamiento y/o la prevención de diferentes enfermedades humanas,
incluyendo aquéllas mediadas por las enzimas de estearoil-CoA-
desaturasa (SCD), de preferencia SCD1, en especial las
10 enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos,
enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome
metabólico, trastornos dermatológicos, y similares.

Las enzimas de acil-desaturasa catalizan la formación de un
doble enlace en los ácidos grasos derivados a partir ya sea de las
fuentes dietéticas o bien de la síntesis *de novo* en el hígado. En los
mamíferos, existen cuando menos tres desaturasas de ácidos
grasos, cada una con diferente especificidad: delta-9, delta-6, y
delta-5, las cuales introducen un doble enlace en las posiciones 9-
10, 6-7, y 5-6, respectivamente.

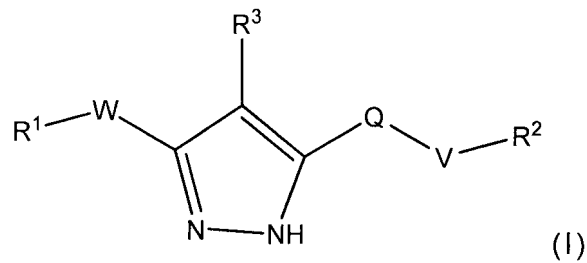
Las estearoil-CoA-desaturasas (SCDs) actúan con co-factores
15 (otros agentes), tales como NADPH, citocromo b5, reductasa de
citocromo b5, Fe, y O₂ molecular, para introducir un doble enlace en
la posición C9-C10 (delta-9) de los ácidos grasos saturados, cuando
se conjugan con la Coenzima A (CoA). Los sustratos preferidos son
palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), que se convierten hasta
20 palmitoleoil-CoA (16:1) y oleil-CoA (18:1), respectivamente. Los
mono-ácidos grasos insaturados resultantes son sustratos para el
metabolismo adicional mediante las elongasas de ácidos grasos o
mediante la incorporación en fosfolípidos, triglicéridos, y colesterol-
ésteres. Se han clonado un número de genes de estearoil-CoA-
25 desaturasa (SCD) de mamífero. Por ejemplo, se han identificado dos

genes en los seres humanos (hSCD1 y hSCD5), y se han aislado cuatro genes de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) de ratón (SCD1, SCD2, SCD3, y la estearoil-CoA-desaturasa (SCD)4). Aunque se ha conocido el papel bioquímico básico de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en las ratas y en los ratones desde la década de 1970 (Jeffcoat, R. y colaboradores, *Eur. J. Biochem.* (1979), Volumen 101, Número 2, páginas 439-445; de Antueno, R. y colaboradores, *Lipids* (1993), Volumen 28, Número 4, páginas 285-290), sólo recientemente se ha implicado directamente en los procesos de las enfermedades humanas.

Los dos genes humanos de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) se han descrito anteriormente: hSCD1 por Brownlie y colaboradores, Solicitud de Patente del TCP Publicada Número WO 01/62954, y hSCD5 por Brownlie, Solicitud de Patente del TCP Publicada Número WO 02/26944.

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados que son útiles en la modulación de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) y en la regulación de los niveles de lípidos, en especial de los niveles de lípidos en plasma, y los cuales son útiles en el tratamiento de las enfermedades mediadas por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), tales como las enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, en especial las enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos dermatológicos, y similares.

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

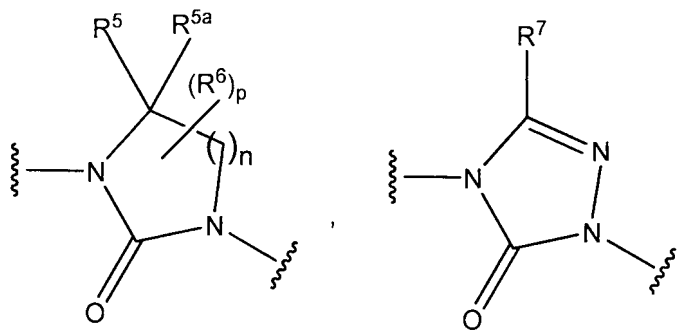


5

en donde:

Q es:

10



W es $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinileo de 2 a 6 átomos de carbono, o un enlace directo;

V se selecciona a partir de un alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

R^1 es hidrógeno, un alquilo de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2

a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, en el entendido de que $V-R^2$ no es quinolin-4-il-metilo cuando R^1 es un alquilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7

átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo ($=O$), o para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

5 R^6 , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono- $N(R^8)C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OC(O)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^8)R^{12}$, $-S(O)_tR^{12}$, $-N(R^8)S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-OS(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)-((R^{8a})N=)CR^{12}$, y $-C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$;

o R^5 y R^6 sobre los átomos de carbono adyacentes, forman juntos un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

15 R^7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo;

20 R^8 , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo

25

de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y aralquilo; y

5 R^{8a} , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y ciano;

10 R^{12} , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo, aralquioxilo, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la esteroil-CoA-desaturasa (SCD) en un mamífero, de preferencia un ser humano, en donde los métodos comprenden administrar al mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un
20 compuesto de la invención como se estipula anteriormente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento, la prevención, y/o el diagnóstico de una enfermedad o condición relacionada con la actividad biológica de la esteroil-CoA-desaturasa (SCD), tales como
25 las enfermedades abarcadas por trastornos cardiovasculares y/o

síndrome metabólico (incluyendo dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos o composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento, la prevención,
5 y/o el diagnóstico de una enfermedad o condición relacionada con la actividad biológica de la esteroil-CoA-desaturasa (SCD), tales como las enfermedades abarcadas por trastornos dermatológicos, incluyendo acné.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para
10 prevenir o tratar una enfermedad o condición relacionada con niveles elevados de lípidos, tales como los niveles de lípidos en plasma, en especial los niveles elevados de triglicéridos o de colesterol, en un paciente afligido con estos niveles elevados, los cuales comprenden administrar a este paciente, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto o de una composición como se da a conocer en la presente. La presente invención también se refiere a compuestos novedosos que tienen capacidad terapéutica para reducir los niveles de lípidos en un animal, en especial los niveles de triglicéridos y de colesterol.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones
15 farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención como se estipula anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está presente en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos o para tratar las enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, de
25 preferencia a un mamífero, más preferiblemente a un paciente

humano. En una modalidad, un animal, tal como un ser humano, tiene un nivel elevado de lípidos, tal como triglicéridos o colesterol elevados en plasma, antes de la administración de esta composición, y el compuesto mencionado está presente en una cantidad efectiva
5 para reducir ese nivel de lípidos.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un paciente para, o para la protección de un paciente del desarrollo de, una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), cuyos métodos comprenden
10 administrar a un paciente afligido con esta enfermedad o condición, o que esté en riesgo de desarrollar esta enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que inhiba la actividad de la de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en un paciente cuando se administre al mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un número de enfermedades que involucren al metabolismo de lípidos y/o a la homeostasis de lípidos utilizando los compuestos identificados por los métodos que se dan a conocer en la presente. De conformidad con lo mismo, en la presente se dan a
15 conocer un número de compuestos que tienen dicha actividad, basándose en un ensayo de rastreo para identificar, a partir de una biblioteca de compuestos de prueba, un agente terapéutico que module la actividad biológica de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) mencionada, y que sea útil en el tratamiento de un trastorno o
20 condición humana relacionada con los niveles de lípidos en suero, tales como triglicéridos, VLDL, HDL, LDL, y/o colesterol total.

Definiciones

Ciertos grupos químicos mencionados en la presente son seguidos por una anotación corta que indica el número total de
25 átomos de carbono que se van a encontrar en el grupo químico

indicado. Por ejemplo, alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono; y un arilo C_6-C_{10} -alquilo C_1-C_4 describe un grupo aril-alquilo, como se define más adelante, en donde el grupo arilo tiene un total de 6 a 10 átomos de carbono. El número total de átomos de carbono en la anotación corta no incluye a los átomos de carbono que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito.

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

"Ciano" se refiere al radical $-CN$;

"Hidroxilo" se refiere al radical $-OH$;

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$;

"Amino" se refiere al radical $-N(R^{14})_2$;

"Mercapto" se refiere al radical $-SR^{14}$;

"Carboxilo" se refiere al radical $-COOH$;

"Trifluoro-metilo" se refiere al radical $-CF_3$;

"Trifluoro-metoxilo" se refiere al radical $-OCF_3$;

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación alguna, que tiene de uno a doce átomos de carbono, de preferencia de uno a ocho átomos de carbono, de uno a siete átomos de carbono, de uno a seis átomos de carbono, o de uno a cuatro átomos de carbono, y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace individual. Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo normal, 1-metil-etilo (isopropilo), butilo normal, pentilo normal, 1,1-dimetil-etilo (terbutilo), y similares. Un grupo alquilo puede estar

opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hetero-arilo, sililoxilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, hetero-arilo o hetero-aril-alquilo; y cada R^{16} es alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo (por ejemplo, tolilo), heterociclilo, heterocicilil-alquilo, hetero-arilo o hetero-aril-alquilo; y cada t es de 1 a 2.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene cuando menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, de preferencia de dos a ocho átomos de carbono, o de dos a seis átomos de carbono, y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace individual. Los ejemplos de los grupos alquenilo incluyen etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. Un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, hetero-arilo, hetero-aril-alquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; y cada R^{16} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene cuando menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, de preferencia de dos a ocho átomos de carbono, o de dos a seis átomos de carbono, y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace individual. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-
 5 alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, hetero-aril-
 10 alquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-
 alquilo; y cada R^{16} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-
 alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado divalente recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos
 15 de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono, de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical. Los ejemplos de los grupos alquileno incluyen metileno, etileno, propileno, butileno normal, y similares. El alquileno
 20 se une al resto de la molécula a través de un enlace individual, y al grupo radical a través de un enlace individual. Los puntos de unión del alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un átomo de carbono, o cualesquiera dos átomos de carbono dentro de la cadena. Un grupo alquileno puede estar
 25 opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes grupos:

alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-SR^{16}$, $-S(O)_tR^{16}$, y $-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Alcoxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ en donde R_a es un radical de alquilo como se define en términos generales anteriormente. La parte de alquilo del radical de alcoxilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un radical de alquilo.

"Alcoxi-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-O-R_a$, en donde R_a es un radical de alquilo, como se define anteriormente, y R_b es un radical de alquileo como se define anteriormente. El átomo de oxígeno se puede enlazar a cualquier átomo de carbono del radical de alquilo y alquileo. La parte de alquilo y alquileo del radical de alcoxi-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un alquilo y un alquileo, respectivamente.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico que consiste solamente en hidrógeno y carbono, y que contiene de seis a diecinueve átomos de carbono, de preferencia de seis a diez átomos de carbono, en donde el sistema de anillo es aromático. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. Un arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, halo-alquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicil-alquilo, hetero-arilo, hetero-aril-alquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo, o una cadena de alqueno o alquino recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicil-alquilo, hetero-arilo, o hetero-aril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Aril-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_c$, en donde R_b es un radical de alqueno como se define anteriormente, y R_c es un radical de arilo como se define anteriormente. Los ejemplos de los grupos aril-alquilo incluyen bencilo, fenil-etilo, 2-naftil-prop-1-ilo, y similares. La parte de arilo del radical de aril-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describe anteriormente para un grupo arilo. La parte de alquilo del radical de aril-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Ariloxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_c$, en donde R_c es un grupo arilo como se define anteriormente. La parte de arilo del radical de ariloxilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo.

"Aril-alquioxilo" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_d$, en donde R_d es un grupo aril-alquilo como se define anteriormente. La parte de aril-alquilo del radical de aril-alquioxilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un aril-

alquilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o bicíclico no aromático estable que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de tres a quince átomos de carbono, de preferencia que tiene de tres a doce átomos de carbono, o de tres a siete átomos, y el cual está saturado o insaturado, pero no es aromático, y está unido al resto de la molécula mediante un enlace individual. Los ejemplos de los cicloalquilos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, y similares. Los radicales de cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

"Cicloalquil-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$, en donde R_b es un radical de alquileno como se define anteriormente, y R_e es un radical de cicloalquilo como se define anteriormente. La parte de cicloalquilo del radical de cicloalquil-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un radical de cicloalquilo. La parte de alquileno

del radical de cicloalquil-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un radical de alquilenos.

"Halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Halo-alquilo" se refiere a un radical de alquilo, como se define
5 anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales de
halógeno, como se definen anteriormente. Los ejemplos de los
grupos halo-alquilo incluyen trifluoro-metilo, difluoro-metilo, tricloro-
metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 1-fluoro-metil-2-fluoro-etilo, 3-bromo-2-
fluoro-propilo, 1-bromo-metil-2-bromo-etilo, y similares. La parte de
10 alquilo del radical de halo-alquilo puede estar además opcionalmente
sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático
estable de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono, y de
uno a cinco heteroátomos seleccionados a partir del grupo que
consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que tiene de preferencia de
dos a diez átomos de carbono. El radical de heterociclilo puede ser
un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual puede
incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, en donde los
anillos fusionados o puenteados pueden estar saturados,
parcialmente insaturados, o pueden ser aromáticos. Para los
15 propósitos de esta invención, se considera que un sistema de anillos
que contiene heteroátomos es un heterociclilo si el punto de unión
con otra fracción está sobre un anillo no aromático. Los átomos de
nitrógeno o de azufre del radical de heterociclilo pueden estar
opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar
20 opcionalmente alquilado/sustituido. Los ejemplos de los radicales de
heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, decahidro-
isoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo,
isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidro-indolilo, octahidro-isoindolilo, 2-
oxo-piperazinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, oxazolidinilo,
25 piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo,

tiazolidinilo, tetrahydro-furilo, tritiano, tetrahydro-pirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, y quinuclidinilo. Los radicales de heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, oxo, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2; y en donde cada uno de los sustituyentes anteriores está insustituido.

"Heterociclil-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$, en donde R_b es un radical de alquileno como se define anteriormente, y R_f es un radical de heterociclilo como se define anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se puede unir al radical de alquileno en el átomo de nitrógeno o en un átomo de carbono. La parte de alquileno del radical de heterociclil-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquileno. La parte de heterociclilo del radical de heterociclil-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono, y de uno a cinco heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, de preferencia que tiene de uno a diez átomos de carbono. Un radical de heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, en donde el sistema de anillos fusionados o puenteados puede estar saturado, parcialmente saturado, o puede ser aromático. Para los propósitos de esta invención, un sistema de anillos que incluye heteroátomos es un heteroarilo si el punto de unión con otra fracción es un anillo aromático. Los átomos de nitrógeno o de azufre del radical de heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente alquilado/sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzo-piranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo, benzo-[b]-tiofenilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzo-[4,6]imidazo-[1,2-a]-piridinilo, benzo-[c][1,2,5]-oxadiazolilo, benzo-[c][1,2,5]-tiadiazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzo-furanilo, furanilo, furanonilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo. Un heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, halo-alquilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo,

cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliil-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo, y en donde t es de 1 a 2.

"Heteroaril-alquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$, en donde R_b es un alquileno como se define anteriormente, y R_g es un radical de heteroarilo como se define anteriormente. La parte de heteroarilo del radical de heteroaril-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte de alquileno del radical de heteroaril-alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquileno.

"Hidroxi-alquilo" se refiere a un radical de alquilo, como se define anteriormente, en donde uno o más (de preferencia uno, dos o tres) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un grupo hidroxilo. El grupo hidroxilo se puede unir al radical de alquilo sobre cualquier átomo de carbono dentro del radical de alquilo. Un grupo hidroxi-alquilo puede estar además opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Una estructura de múltiples anillos" se refiere a un sistema de anillos multicíclicos comprendido de dos a cuatro anillos, en donde los anillos se seleccionan independientemente a partir de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o hetero-arilo como se definen

anteriormente. Cada cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo. Cada arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo arilo. Cada heterociclilo puede estar
5 opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heterociclilo. Cada hetero-arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo hetero-arilo. Los anillos pueden estar unidos unos con otros a través de enlaces directos, o algunos o todos los anillos pueden estar fusionados unos
10 con otros.

"Pro-fármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis hasta un compuesto biológicamente activo de la invención. Por consiguiente, el término "pro-fármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un pro-fármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* hasta un compuesto activo de la invención. Los pro-fármacos se transforman típicamente rápido *in vivo* para proporcionar el compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, o mediante conversión en
15 el intestino o en el hígado. El compuesto de pro-fármaco con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con el tejido, o liberación retardada en un organismo mamífero (véase Bundgaard, H., Design of Pro-drugs (1985), páginas 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam)).

20 Se proporciona una discusión de los pro-fármacos en Higuchi, T., y colaboradores, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Volumen 14, y en Bioreversible Vehicles in Drug Design, Editor: Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

25 El término "pro-fármaco" también pretende incluir cualesquiera

vehículos covalentemente enlazados que liberen el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando este pro-fármaco se administre a un sujeto mamífero. Los pro-fármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar mediante la modificación de los grupos
5 funcionales presentes en el compuesto de la invención, de tal manera que las modificaciones se disocian, ya sea en la manipulación de rutina o bien *in vivo*, hasta el compuesto progenitor de la invención. Los pro-fármacos incluyen los compuestos de la invención, en donde un grupo hidroxilo, amino, mercapto, o ácido, se
10 enlaza a cualquier grupo que, cuando se administra el pro-fármaco del compuesto de la invención a un sujeto mamífero, se disocia para formar un grupo hidroxilo libre, un grupo amino libre, un grupo mercapto libre, o un grupo ácido, respectivamente. Los ejemplos de los pro-fármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol, o amidas de grupos funcionales de amina en los compuestos de la invención y similares.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Un
15 experto reconocerá las combinaciones de sustituyentes inestables.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o las circunstancias descritas posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye las instancias en donde ocurre este evento o circunstancia y las instancias en donde no ocurre. Por ejemplo, "arilo
20 opcionalmente sustituido" significa que el radical de arilo radical puede o no estar sustituido, y que la descripción incluye tanto los radicales de arilo sustituidos como los radicales de arilo que no tienen sustitución alguna.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable"
25 incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente,

derrapante, agente edulcorante, diluyente, conservador, tinte/colorante, mejorador de sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, solvente, o emulsionante, que haya sido aprobado por la
 5 United States Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos) como aceptable para utilizarse en seres humanos o en animales domésticos.

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

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, las cuales no tienen una actividad biológica indeseable ni otra actividad indeseable, y las cuales se forman con ácidos inorgánicos, tales como, pero no limitándose a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos tales como, pero no limitándose a, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencen-sulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido
 15 canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico,
 20 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 metan-sulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-
 25 disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico,

ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido
 palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico,
 ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido
 sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido
 5 tiociánico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido trifluoro-acético, ácido
 undecilénico, y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se
 refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las
 propiedades de los ácidos libres, las cuales no tienen una actividad
 10 biológica indeseable ni otra actividad indeseable. Estas sales se
 preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base
 orgánica al ácido libre. Las sales derivadas a partir de bases
 inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio,
 potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre,
 manganeso, aluminio, y similares. Las sales inorgánicas preferidas
 son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las
 sales derivadas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se
 limitan a, las sales de las aminas primarias, secundarias, y
 terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se
 presentan naturalmente, aminas cíclicas, y resinas básicas de
 15 intercambio de iones, tales como amoníaco, isopropil-amina, trimetil-
 amina, dietil-amina, trietil-amina, tripropil-amina, dietanolamina,
 etanolamina, deanol, 2-dimetil-amino-etanol, 2-dietil-amino-etanol,
 dicitclohexil-amina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína,
 hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilen-diamina,
 20 glucosamina, metil-glucamina, teobromina, trietanolamina,
 trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etil-piperidina,
 resinas de poliamina, y similares. Las bases orgánicas
 particularmente preferidas son isopropil-amina, dietil-amina,
 etanolamina, trimetil-amina, dicitclohexil-amina, colina, y cafeína.

25 Con frecuencia las cristalizaciones producen un solvato del

compuesto de la invención. Como se utiliza en la presente, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso, el solvato puede ser un hidrato. De una manera alternativa, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo a monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser de solvatos verdaderos, mientras que, en otros casos, el compuesto de la invención puede meramente retener el agua adventicia, o puede ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Este medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, de preferencia a un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, de una enfermedad o condición mediada por la esteroil-CoA-desaturasa (SCD) en el mamífero, de preferencia un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, de la condición y su gravedad, y de la edad y peso corporal del mamífero que se vaya a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por una persona de una experiencia ordinaria en este campo, teniendo consideración de su propio conocimiento y de esta divulgación.

"Tratar" o "tratamiento", como se utiliza en la presente, cubre el tratamiento de la enfermedad o condición de interés en un mamífero, de preferencia un ser humano, que tenga la enfermedad o trastorno de interés, e incluye: (i) impedir que se presente la enfermedad o condición en un mamífero, en particular, cuando este mamífero esté predispuesto a la condición pero todavía no haya sido diagnosticado por tenerla; (ii) inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, detener su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad o condición, por ejemplo, provocar la regresión de la enfermedad o condición, o (iv) reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad o condición.

Como se utilizan en la presente, los términos "enfermedad" y "condición" se pueden utilizar de una manera intercambiable o pueden ser diferentes en que la enfermedad o condición puede no tener un agente acusativo conocido (de tal manera que todavía no se haya elucidado la etiología) y, por consiguiente, todavía no es reconocida como una enfermedad sino solamente como una condición o síndrome indeseable, en donde los clínicos hayan identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables puede contener uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*), o como (*D*) o (*L*) para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales, tales como HPLC utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y

a menos que se especifique de otra manera, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. De la misma manera, también se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

5 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado de los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, las cuales no son intercambiables. La presente invención contempla diferentes estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye los
10 "enantiómeros", los cuales se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes de espejo una de la otra, que no se pueden sobreponer.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la invención, en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención comprenden los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{31}P y ^{32}P , y de azufre, tal como ^{35}S .
15

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.
20

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar en términos generales mediante técnicas
25

convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y en las Secciones de preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

El protocolo de nombramiento químico y los diagramas de estructuras utilizados en la presente emplean y se apoyan en las características de nombramiento químico utilizadas por Chemdraw versiones 10.0 ó 11.0 (disponibles en Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA) o ISIS Draw versión 2.5 (disponible en MDL Information Systems).

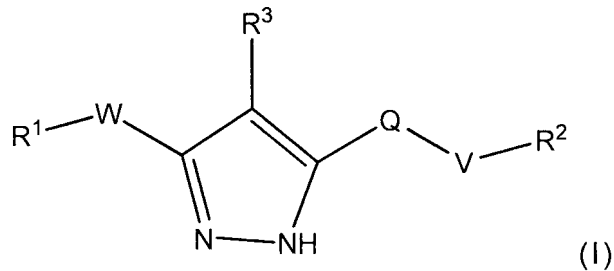
Modalidades de la Invención

A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende", "comprendido de", "comprendiendo" o "el cual comprende", se entenderán para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos y, por consiguiente, incluyendo y con extremos abiertos en esos elementos adicionales.

En seguida se describen diferentes modalidades de la invención. Se apreciará que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas, para proporcionar modalidades adicionales.

Una modalidad de la invención es un compuesto de la fórmula (I).

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

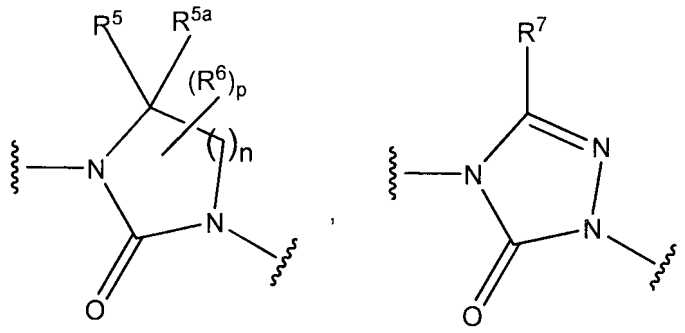


5

en donde:

Q es:

10



W es $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, alquinileno de 2 a 6 átomos de carbono, o un enlace directo;

V se selecciona a partir de un alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

15

20

25

R^1 es hidrógeno, un alquilo de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2

a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, en el entendido de que $V-R^2$ no es quinolin-4-il-metilo cuando R^1 es un alquilo;

R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-metoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7

átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo ($=O$), o para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

5 R^6 , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4
10 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono- $N(R^8)C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OC(O)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^8)R^{12}$, $-S(O)_tR^{12}$, $-N(R^8)S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-OS(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)-((R^{8a})N=)CR^{12}$, y $-C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$;

o R^5 y R^6 sobre los átomos de carbono adyacentes, forman juntos un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

15 R^7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7
20 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo;

R^8 , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4
25 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo

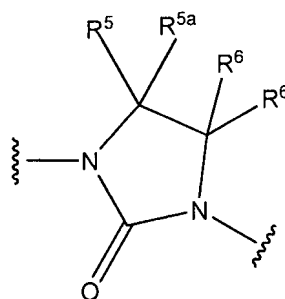
de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y aralquilo; y

R^{8a} , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y ciano;

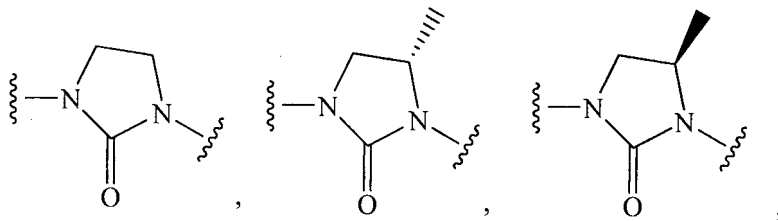
R^{12} , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo, aralquioxilo, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

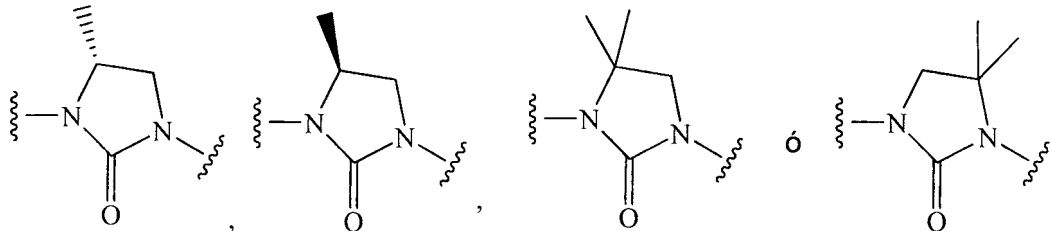
En una modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde Q es:



En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde Q es:

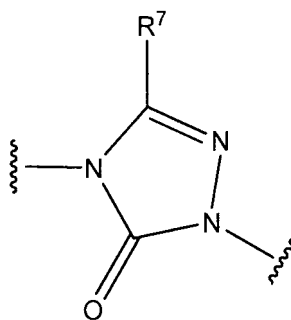


5

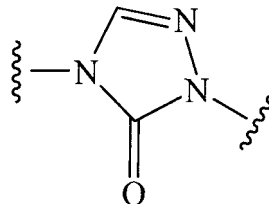


10

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde Q es:



En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde Q es:



15

20

25

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, y R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, el grupo arilo o heteroarilo del arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

87

arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1
 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, están
 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
 5 seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en
 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de
 carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-
 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10
 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a
 10 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2
 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10
 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$,
 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-$
 $C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-$
 $(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde
 cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos
 de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de
 15 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-
 alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de
 carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6
 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo
 de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de
 20 carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4
 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace
 directo o una cadena de alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o de
 alquenileno de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada
 R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6
 25 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde W es un enlace directo, y R^1 es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, el grupo arilo o heteroarilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de

carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6
 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo
 de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de
 carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4
 5 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace
 directo o una cadena de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o de
 alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada
 R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
 10 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos
 de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6
 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo
 de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de
 carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en
 donde cada t es de 1 a 2.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de
 la fórmula (I), en donde R^2 es hidroxilo, un cicloalquilo de 3 a 7
 átomos de carbono opcionalmente sustituido, halo-alquilo de 1 a 4
 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono
 15 opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido o un
 heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido.
 En un aspecto de esta modalidad, el grupo arilo del aril-alquilo de
 cicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con
 20 uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir
 del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 alquilenos de 2 a 6 átomos de carbono, alquilenos de 2 a 6 átomos de
 carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano,
 25 nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de
 carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7

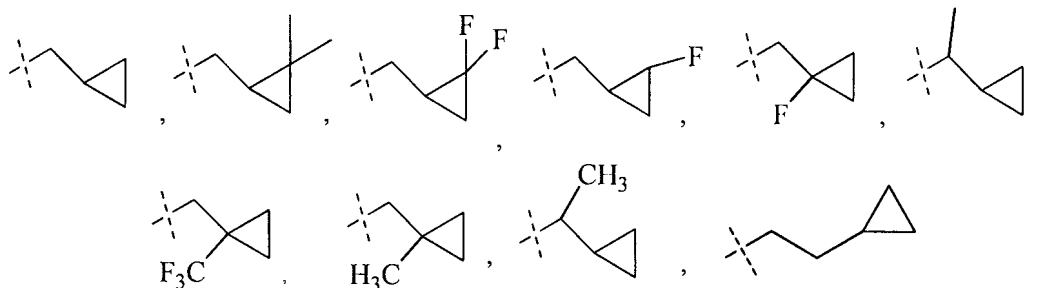
átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo
 de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de
 carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4
 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono,
 5 heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-$
 $C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C$
 $(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-$
 $S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno,
 10 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a
 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono,
 arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2
 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10
 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es
 independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos de
 1 a 6 átomos de carbono o de alquilenos de 1 a 6 átomos de
 carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de
 15 carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a
 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo
 de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo
 de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6
 20 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo
 de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de
 carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la

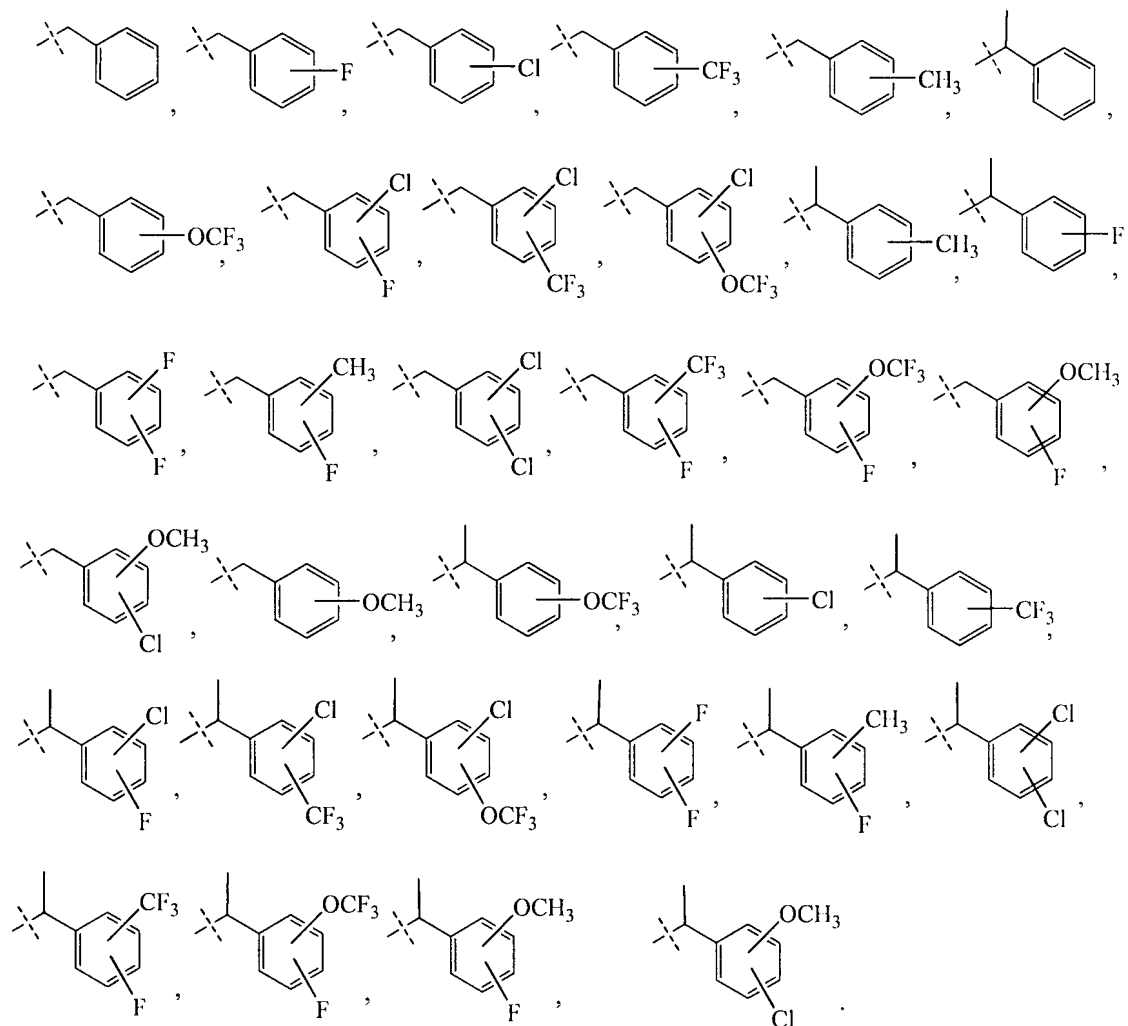
fórmula (I), en donde $V-R^2$ se selecciona a partir del grupo que

consiste en:

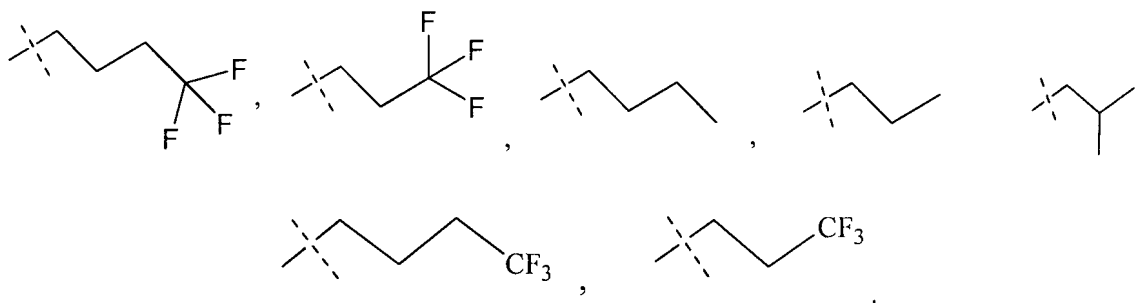
5



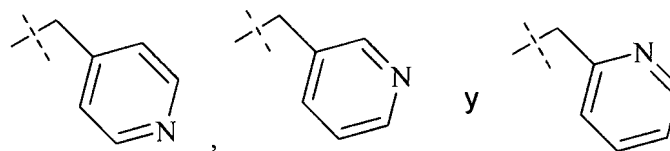
10



15



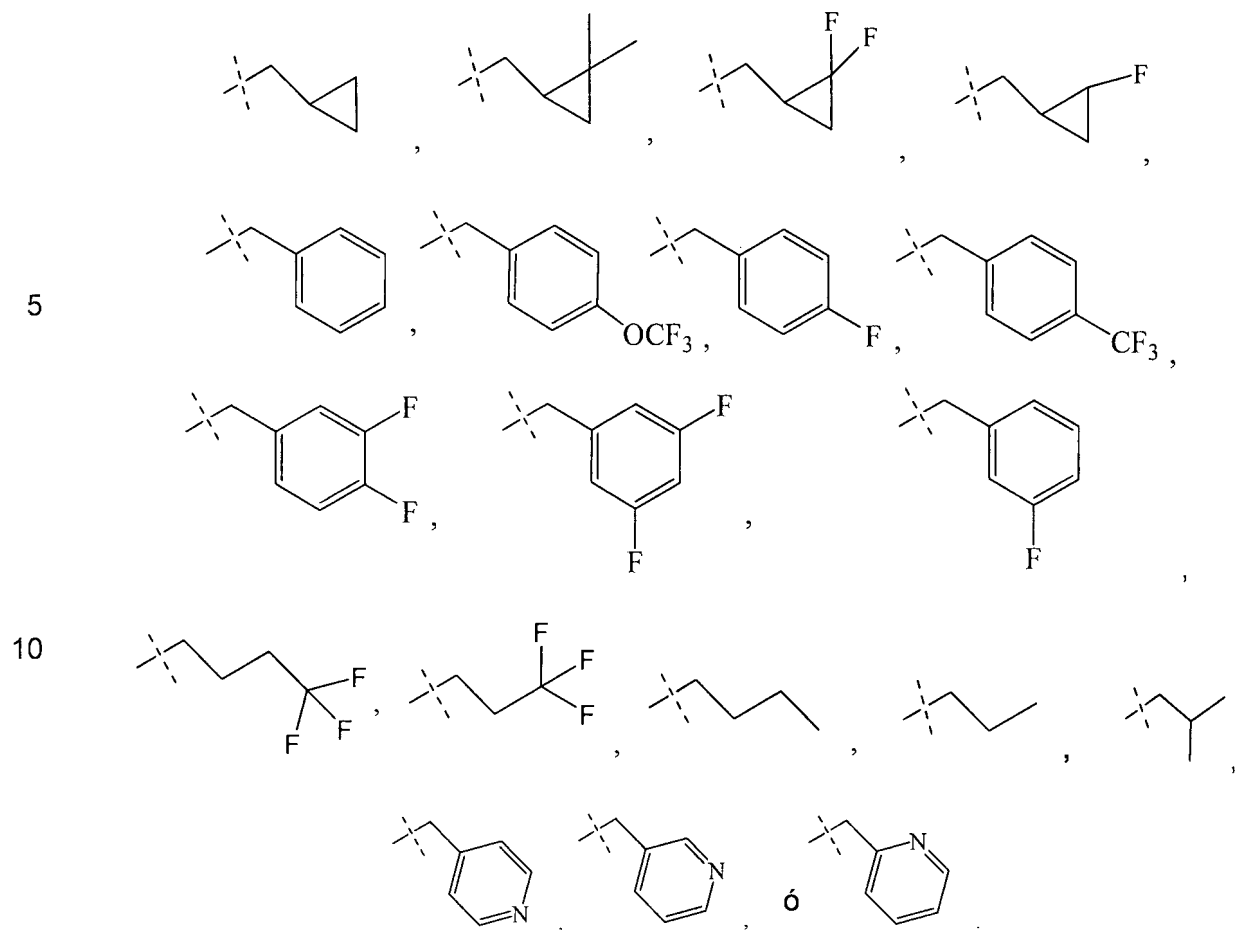
20



En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:

25

-V-R² es:



En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde R^5 y R^{5a} son ambos hidrógeno.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde R^5 y R^{5a} se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde R^5 y R^{5a} se seleccionan cada uno independientemente a partir de un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde R^7 es hidrógeno.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde n es 1.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde n es 2.

25 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de

la fórmula (I), en donde p es 0.

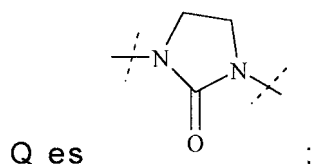
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde p es 1, y R⁶ se selecciona a partir de un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde p es 2 y R⁶ se selecciona a partir de un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde R⁷ es hidrógeno.

10 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde R⁷ es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:



W es -N(R⁸)C(O)-;

V es un alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de
15 carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de
carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente
sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente
sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a
4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2
20 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de
2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de
carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos
de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente
25 sustituido;

R^2 es hidroxilo, alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

5 R^3 es hidrógeno; y

R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

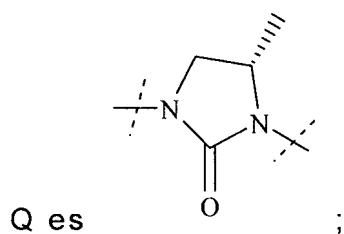
En un aspecto de esta modalidad, cada porción de arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de un grupo R^1 o R^2 está independientemente sustituido de manera opcional con uno o más

10 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1

25 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada

R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o de alquenileno de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:



W es $-N(R^8)C(O)-$;

V es un alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^1 es hidrógeno, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno; y

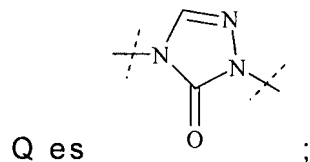
R^8 es hidrógeno.

En un aspecto de esta modalidad, cada porción de arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de un grupo R^1 o R^2 está

independientemente sustituida de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o de alquenileno de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono,

heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:



W es $-N(R^8)C(O)-$ o un enlace directo;

V es un alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono;

R^1 es hidrógeno, alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^2 es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno; y

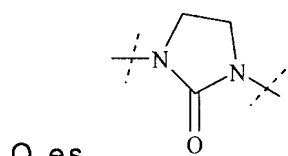
R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En un aspecto de esta modalidad, cada porción de arilo,

cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de un grupo R^1 o R^2 está independientemente sustituida de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o de alquenilenos de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a

4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

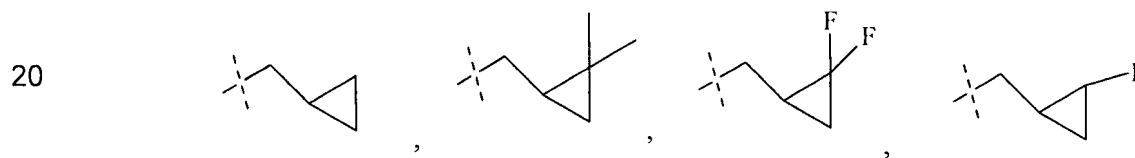
5 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:

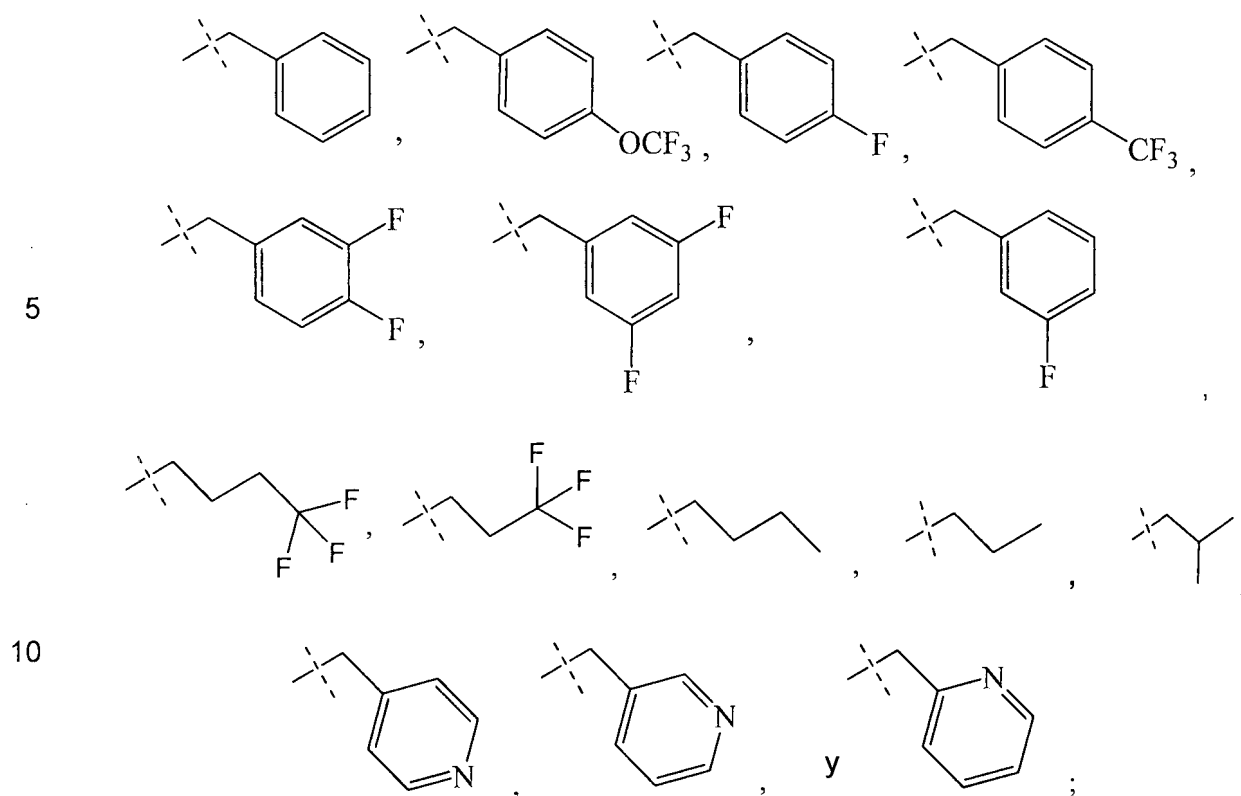


10 W es $-N(R^8)C(O)-$;

R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

$-V-R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste en:





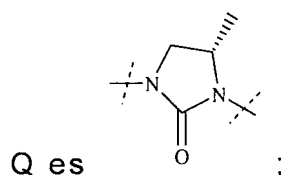
R^3 es hidrógeno; y

R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En un aspecto de esta modalidad, cada porción de arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de un grupo R^1 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno,

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

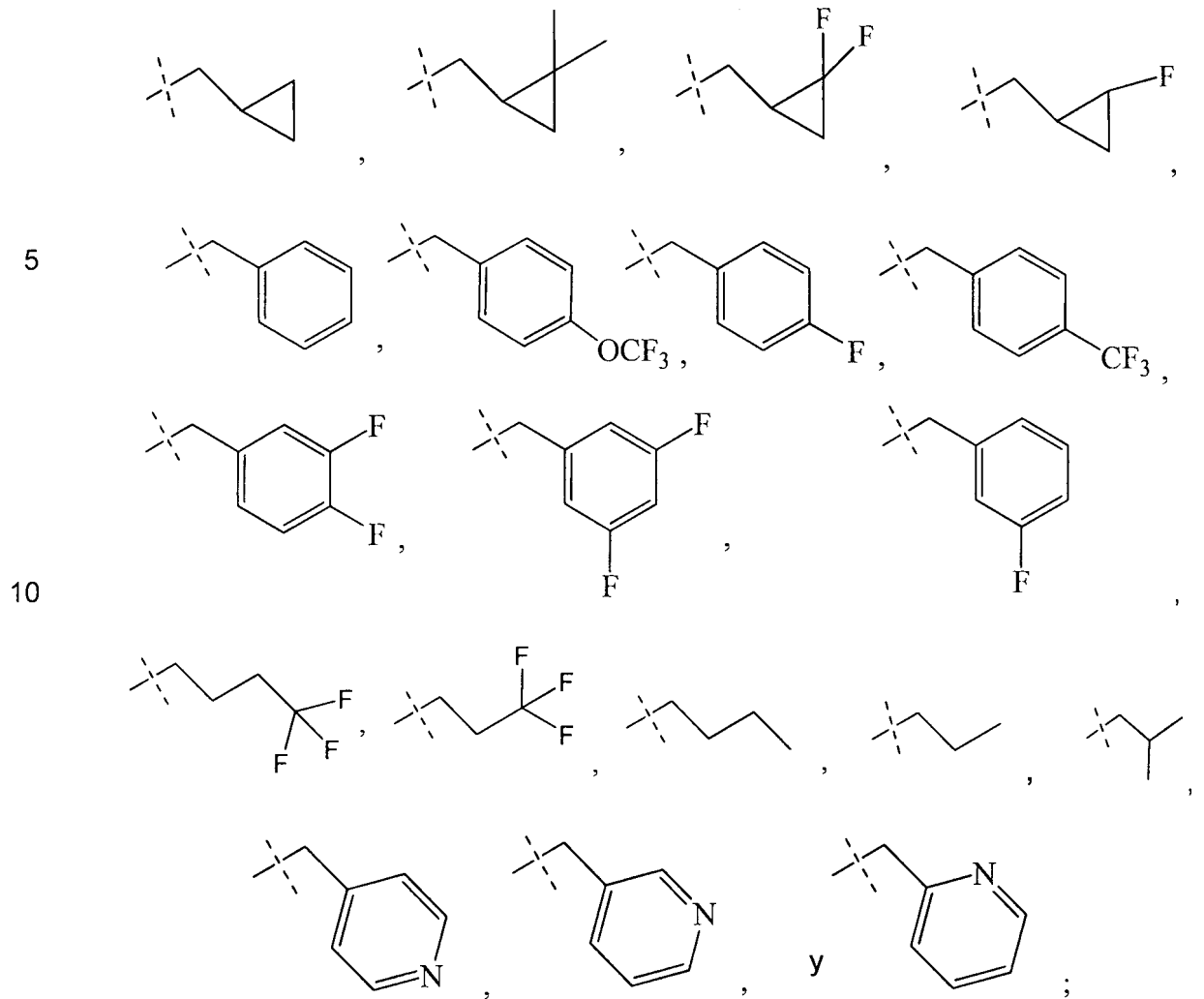
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:



W es $-N(R^8)C(O)-$;

R^1 es hidrógeno, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

$-V-R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R^3 es hidrógeno; y

R^8 es hidrógeno.

En un aspecto de esta modalidad, cada porción de arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de un grupo R^1 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno,

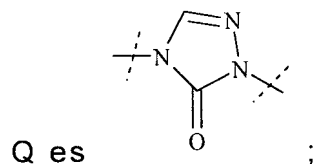
5 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2

10 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6

15 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:

20



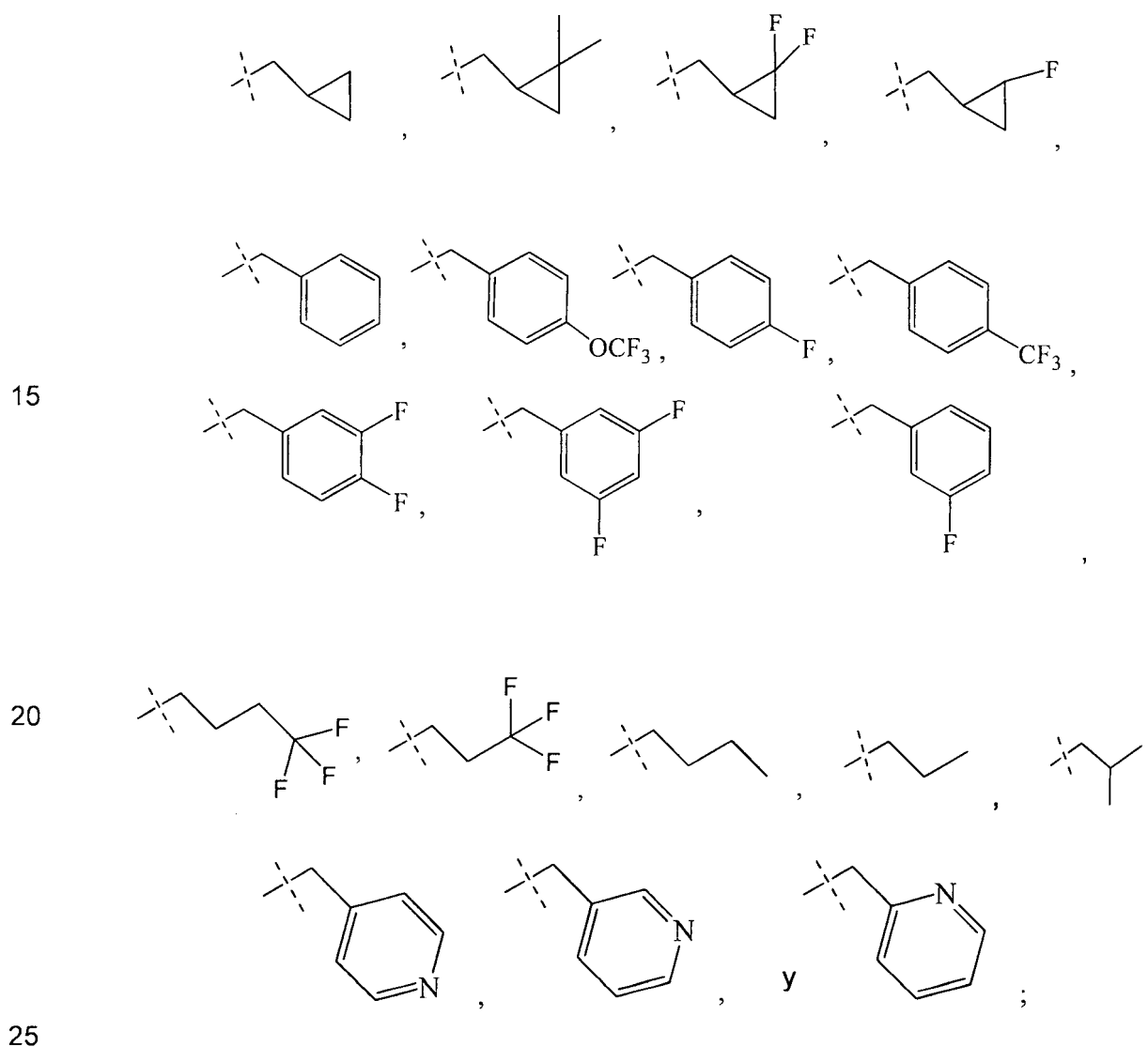
W es $-N(R^8)C(O)-$ o un enlace directo;

25

R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un arilo

de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

-V-R² se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R^3 es hidrógeno; y

R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En un aspecto de esta modalidad, cada porción de arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de un grupo R^1 está

5 opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de

10 carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de

15 carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de

20 carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a

25

7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:

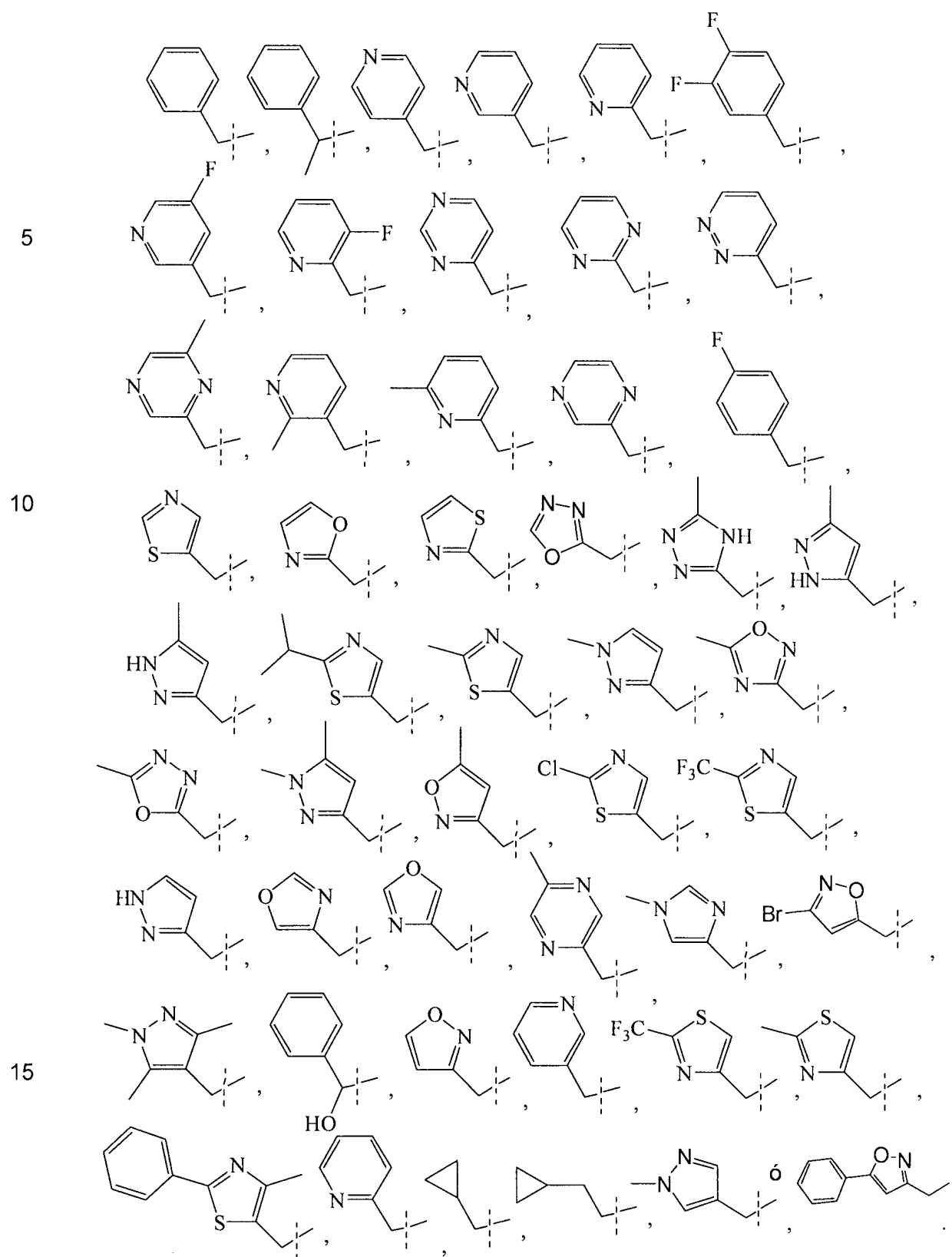
10 W es $-N(R^8)C(O)-$, y

 R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

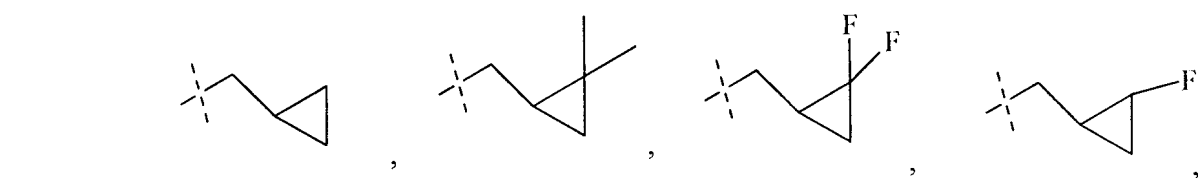
15

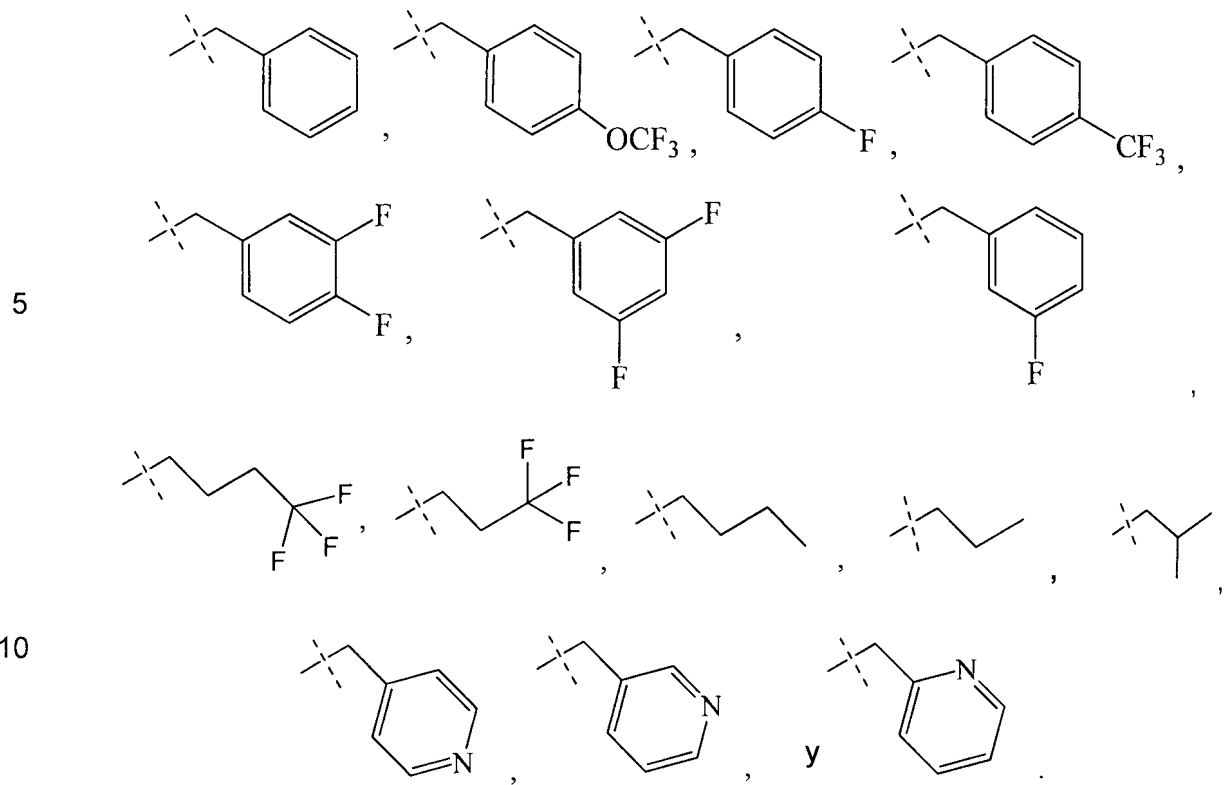
20

25



En un aspecto de esta modalidad, $-V-R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste en:

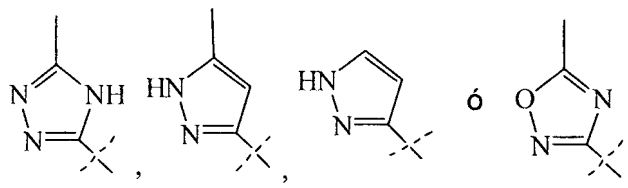




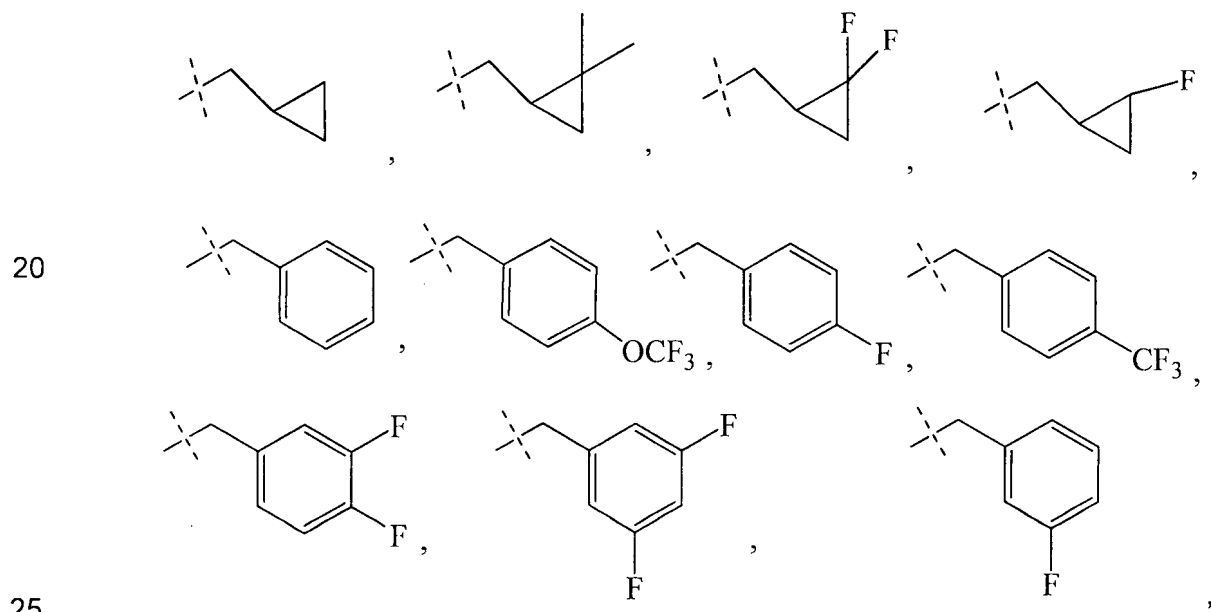
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde:

W es un enlace directo, y

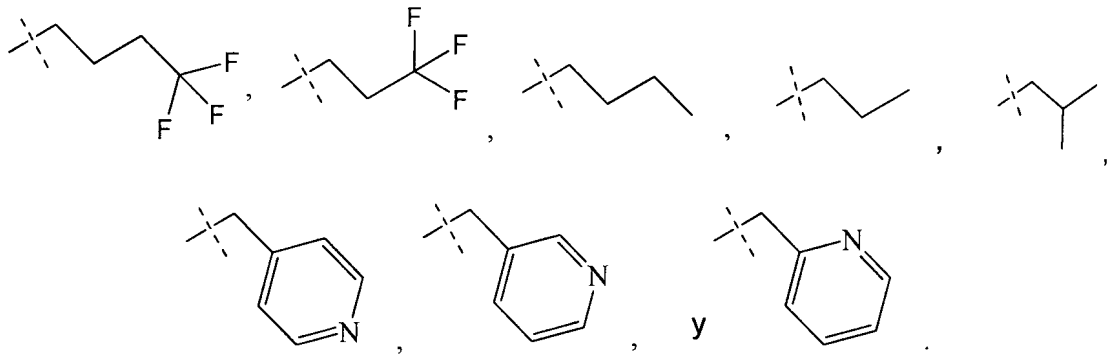
R₁ es:



15 En un aspecto de esta modalidad, -V-R² se selecciona a partir del grupo que consiste en:

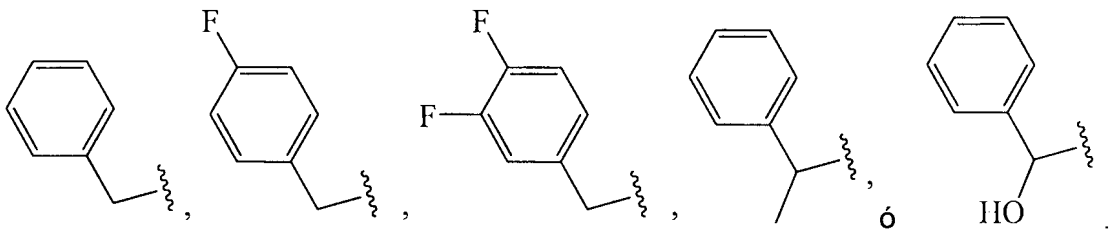


5

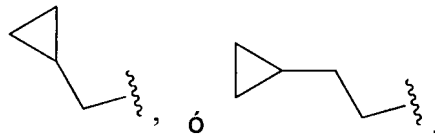


10

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, y R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



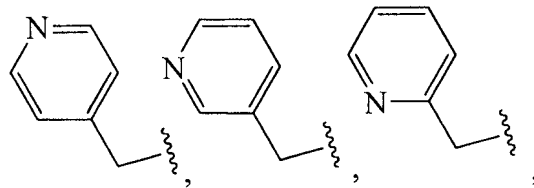
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, y R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



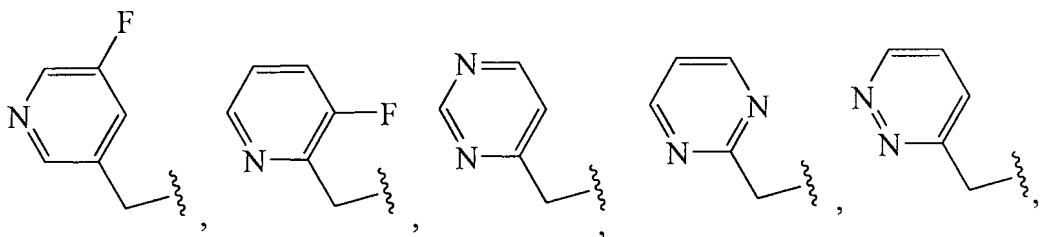
15

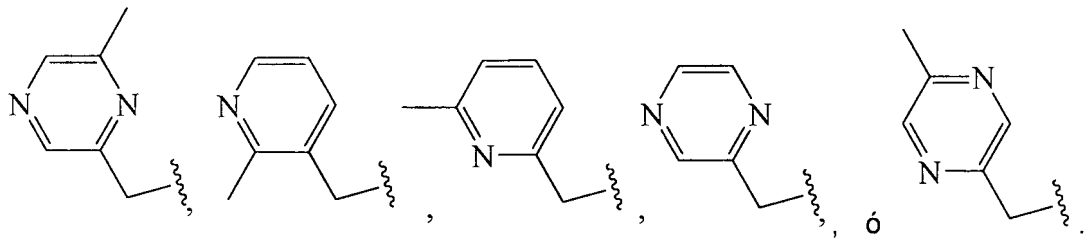
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, y R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

20



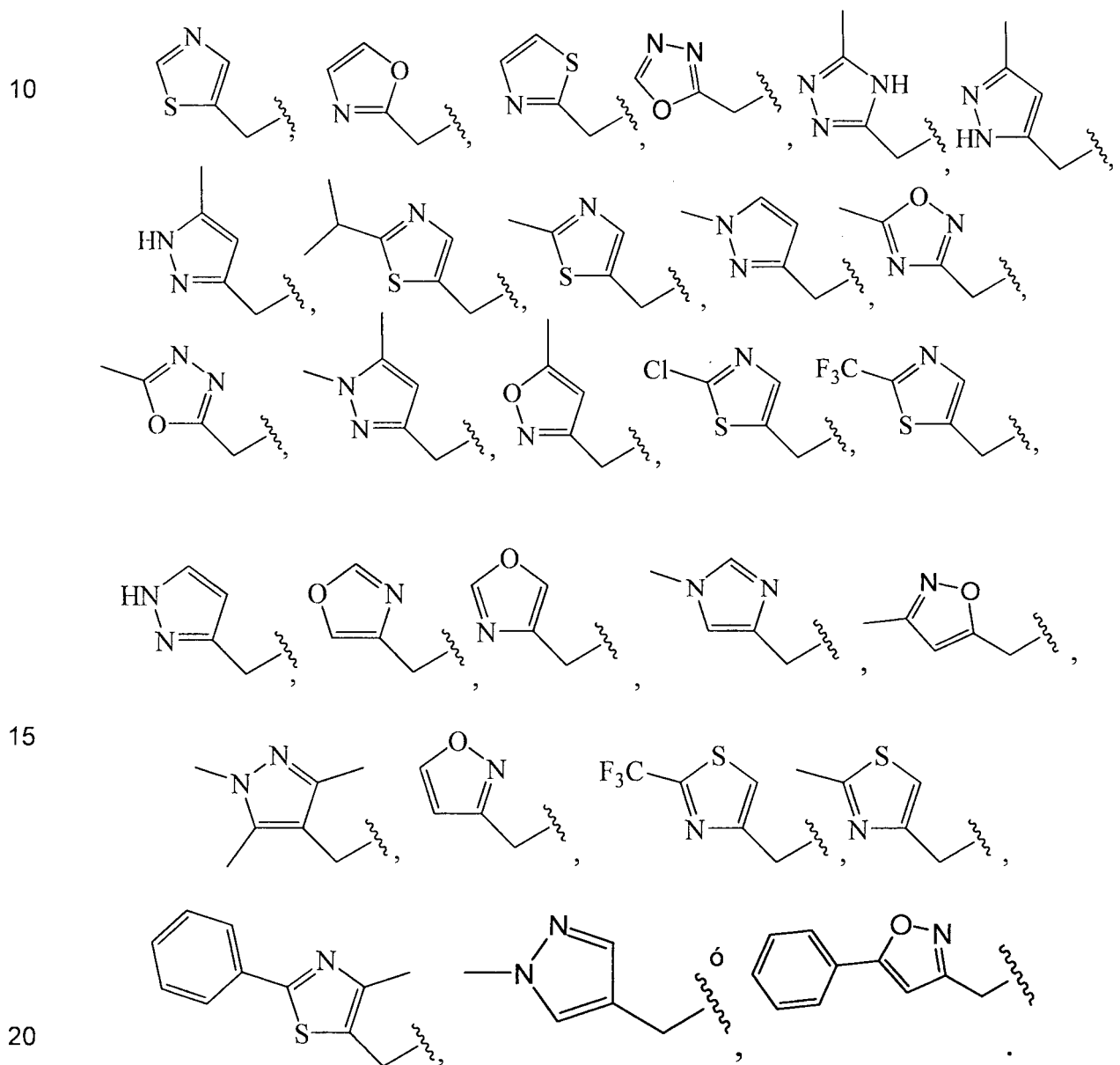
25





5

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, y R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



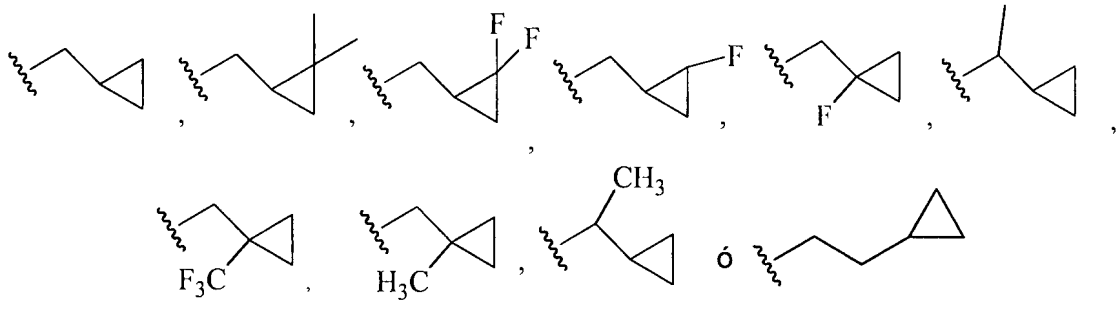
15

20

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde $-V-R^2$ es:

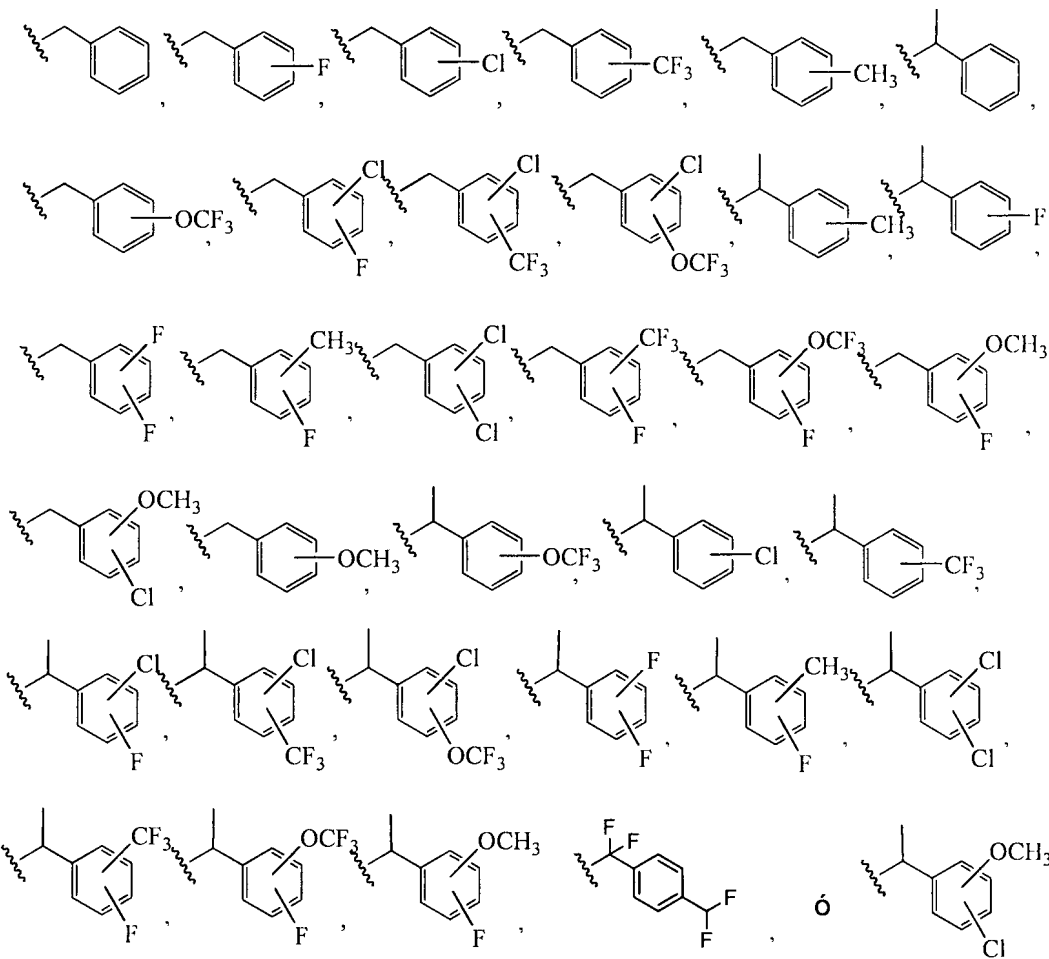
25

5



En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde $-V-R^2$ es:

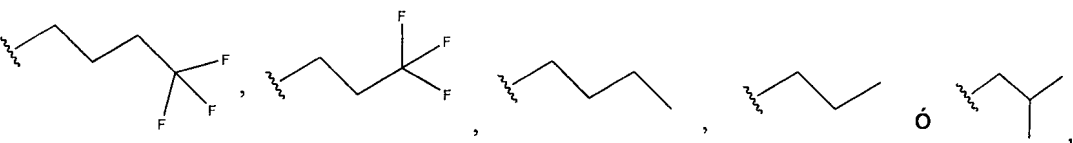
10



15

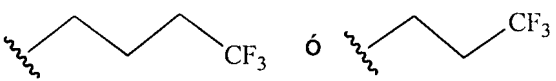
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde $-V-R^2$ es:

20



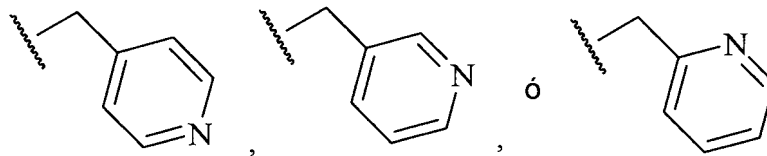
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde $-V-R^2$ es:

25

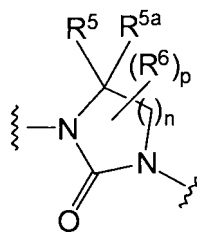


En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde $-V-R^2$ es:

5



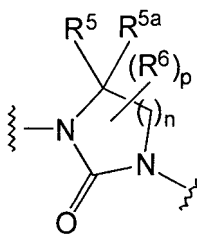
10



la fórmula (I), en donde Q es O , n es 1; p es 0; W es $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$; R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; R^2 es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y cada uno de R^5 y R^{5a} es hidrógeno. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileno de 1 a 4 átomos de carbono.

15

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



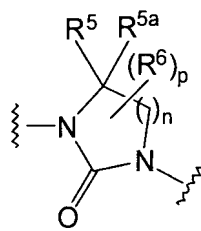
20

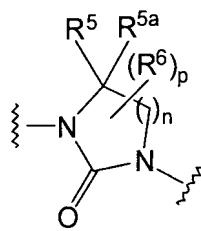
la fórmula (I), en donde Q es O , n es 1; p es 0; W es $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$; R^1 es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1

25

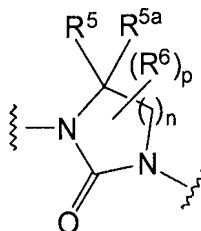
a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R^2 es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono.

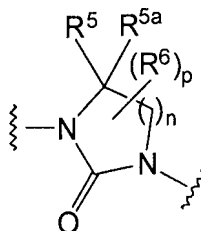
10 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



la fórmula (I), en donde Q es , n es 1; p es 0; W es -N(H)C(O)-, R^1 es un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R^2 es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono.

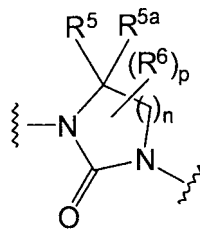
15 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



la fórmula (I), en donde Q es , n es 1; p es 0; W es -N(H)C(O)-, R^1 es un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R^2 es un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono.

20 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de

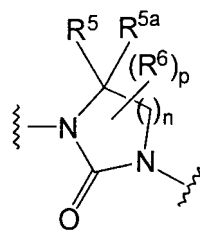
25



la fórmula (I), en donde Q es

5 -N(H)C(O)-; R¹ es un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileno de 1 a 4 átomos de carbono.

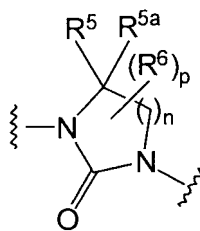
10 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



la fórmula (I), en donde Q es

-N(H)C(O)-; R¹ es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileno de 1 a 4 átomos de carbono.

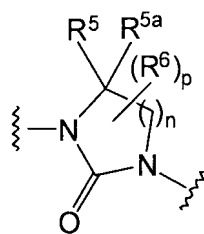
15 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



la fórmula (I), en donde Q es

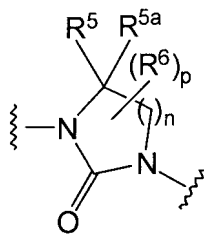
20 -N(H)C(O)-; R¹ es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, 25 V es un alquileno de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



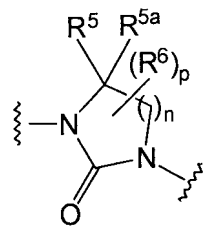
la fórmula (I), en donde Q es , n es 1; p es 0; W es -N(H)C(O)-; R¹ es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es alquilo o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



la fórmula (I), en donde Q es , n es 1; p es 0; W es -N(H)C(O)-; R¹ es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de

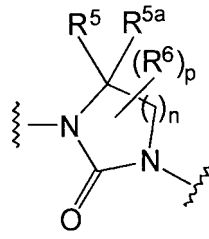


la fórmula (I), en donde Q es O , n es 1; p es 0; W es -N(H)C(O)-; R¹ es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileo de 1 a 4 átomos de

carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de

5



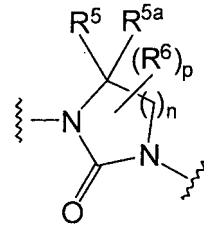
la fórmula (I), en donde Q es , n es 1; p es 0; W es

-N(H)C(O)-; R¹ es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido.

10

En un aspecto de esta modalidad, V es un alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



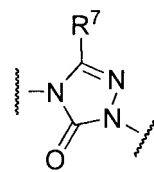
la fórmula (I), en donde Q es , n es 1; p es 0; W es

-N(H)C(O)-; R¹ es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad,

15

V es un alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de



20

la fórmula (I), en donde Q es ; W es -N(R⁸)C(O)-; R¹ es

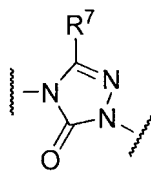
hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

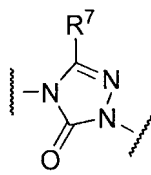
25

opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos
5 de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10
átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de
carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos
de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente
10 sustituido; R^2 es hidrógeno, alquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de
carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, hidróxido, hidróxi-
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi-alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente
sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido; R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono; y R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4
15 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o arilo
de 6 a 10 átomos de carbono. En un aspecto de esta modalidad, V es
un alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono.

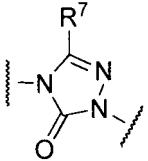
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de

20



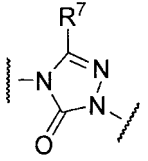
la fórmula (I), en donde Q es ; R^1 es un arilo de 6 a 10
átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
opcionalmente sustituido; y R^2 es un arilo de 6 a 10 átomos de
carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad,
25 V es un alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de

la fórmula (I), en donde Q es ; R¹ es un arilo de 6 a 10

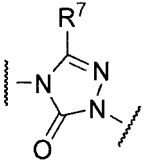
5 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; y R² es un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono.

10 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de

la fórmula (I), en donde Q es ; R¹ es hidrógeno; y R² es un

arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono.

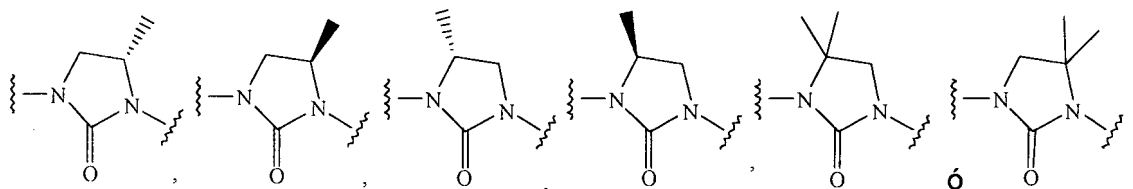
En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de

la fórmula (I), en donde Q es ; R¹ es hidrógeno; y R² es un

15 alquilo de 3 a 7 átomos de carbono o a halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto de esta modalidad, V es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), en donde Q es:

20



25 En otra modalidad, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), seleccionados a partir del grupo que consiste en:

N-(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

5 *N*-bencil-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

10 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(oxazol-4-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

15 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

20 *N*-bencil-3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

25 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-

metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-
pirazol-5-carboxamida, y

5 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((5-
metil-isoxazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En otra modalidad, los grupos Q, W, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷
y R⁸ son aquéllos definidos por los grupos Q, W, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a},
10 R⁶, R⁷ y R⁸, respectivamente, en los Ejemplos 1 a 9.8 de la sección
de Ejemplos que se encuentra más adelante.

En otra modalidad, los compuestos individuales de acuerdo con
la invención son aquéllos enlistados en los Ejemplos 1 a 9.8 de la
sección de Ejemplos que se encuentra más adelante.

En una modalidad, los métodos de la invención se refieren al
tratamiento y/o a la prevención de enfermedades mediadas por la
estearoil-CoA-desaturasa (SCD), en especial la estearoil-CoA-
desaturasa (SCD) humana (hSCD), de preferencia las enfermedades
relacionadas con dislipidemia y los trastornos del metabolismo de los
lípidos, y en especial una enfermedad relacionada con niveles
15 elevados de lípidos en plasma, enfermedad cardiovascular, diabetes,
obesidad, síndrome metabólico, trastornos dermatológicos, y
similares, mediante la administración de una cantidad efectiva de un
compuesto de la invención.

La presente invención también se refiere a una composición
20 farmacéutica que contiene los compuestos de la invención. En una
modalidad, la invención se refiere a una composición que comprende
los compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente
aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de
triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con
25 dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se

administra a un animal, de preferencia a un mamífero, más preferiblemente a un paciente humano. En una modalidad de esta composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración del compuesto mencionado de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad efectiva para reducir este nivel de lípidos.

Utilidad y Prueba de los Compuestos de la Invención

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

En general, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un paciente para, o para la protección de un paciente del desarrollo de, una enfermedad relacionada con dislipidemia y/o un trastorno del metabolismo de lípidos, en donde los niveles de lípidos en un animal, en especial en un ser humano, están fuera del intervalo normal (es decir, nivel de lípidos anormal, tal como niveles elevados de lípidos en plasma), en especial niveles más altos que los normales, de preferencia en donde el lípido es un

ácido graso, tal como un ácido graso libre o formando complejo, triglicéridos, fosfolípidos, o colesterol, tal como en donde están elevados los niveles de colesterol-LDL o están reducidos los niveles de colesterol-HDL, o cualquier combinación de los mismos, en donde la condición o enfermedad relacionada con los lípidos mencionada es una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), el cual comprende administrar a un animal, tal como a un mamífero, en especial a un paciente humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, en donde el compuesto modula la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), de preferencia la SCD1 humana.

Los compuestos de la invención modulan, de preferencia inhiben, la actividad de las enzimas de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) humana, en especial la SCD1 humana.

El valor general de los compuestos de la invención en la modulación, en especial la inhibición, de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), se puede determinar utilizando el ensayo descrito más adelante en el Ejemplo 9.

De una manera alternativa, el valor general de los compuestos en el tratamiento de trastornos y enfermedades se puede establecer en modelos animales estándares en la industria para la demostración de la eficacia de los compuestos en el tratamiento de obesidad, diabetes, o niveles elevados de triglicéridos o de colesterol, o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Estos modelos incluyen las ratas *fa/fa* obesas de Zucker (disponibles en Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianápolis, Indiana)), o la rata grasa diabética de Zucker (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (disponible en Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)), y las ratas Sprague Dawley (Charles Rivers), como se utilizan en los modelos para obesidad inducida por la dieta (Ghibaudi, L. y colaboradores, (2002), *Obes. Res.* Volumen 10,

páginas 956-963). También se han desarrollado modelos similares para ratones y ratas Lewis.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las desaturasas delta-9, y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos en seres humanos y otros organismos, incluyendo todas las enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de una actividad biológica aberrante de la desaturasa delta-9, o que se pueden mejorar mediante la modulación de la actividad biológica de la desaturasa delta-9.

Como se define en la presente, una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) se define como cualquier enfermedad o condición en donde esté elevada la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) y/o en donde se pueda demostrar que la inhibición de la actividad de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) proporciona mejoras sintomáticas para el individuo así tratado. Como se define en la presente, una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) incluye, pero no se limita a, una enfermedad o condición que es, o que está relacionada con, enfermedad cardiovascular, dislipidemias (incluyendo, pero no limitándose a, trastornos de los niveles en suero de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, Índice de Desaturación de ácidos grasos (por ejemplo, la proporción de ácidos grasos de 18:1/18:0, u otros ácidos grasos, como se definen en cualquier otra parte de la presente), colesterol, y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol (incluyendo los trastornos caracterizados por un transporte defectuoso del colesterol)), hiperlipidemia familiar combinada, enfermedad de arterias coronarias, arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular (incluyendo, pero no limitándose a, embolia, embolia isquémica y ataque isquémico transitorio (TIA)), enfermedad vascular periférica, y retinopatía

isquémica.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye síndrome metabólico (incluyendo, pero no limitándose a, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hipercoagulabilidad), Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia reducida a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (incluyendo, pero no limitándose a, obesidad, sobrepeso, caquexia, bulimia, y anorexia), pérdida de peso, trastornos de consunción, índice de masa corporal, y enfermedades relacionadas con leptina. En una modalidad preferida, los compuestos de la invención se utilizarán para tratar diabetes mellitus y/u obesidad.

Una enfermedad mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye síndromes, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad que incluyen, pero no se limitan a, obesidad como un resultado de: (i) la genética, (ii) la dieta, (iii) el volumen de ingestión de alimento, (iv) un trastorno metabólico, (v) un trastorno hipotalámico, (vi) la edad, (vii) distribución adiposa anormal, (viii) distribución de compartimiento adiposo anormal, (ix) trastornos compulsivos en el comer, y (x) trastornos motivacionales, los cuales incluyen el deseo de consumir azúcares, carbohidratos, alcoholes o fármacos. Los síntomas asociados con los síndromes, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad incluyen, pero no se limitan a, actividad reducida. La obesidad también aumenta la posibilidad de apnea del sueño, cálculos biliares, osteoporosis, y ciertos cánceres.

Como se utiliza en la presente, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido utilizado para describir una condición que comprende combinaciones de diabetes tipo II,

los
Lof

tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aumento del perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La American Heart Association (Asociación
 5 Americana del Corazón) ha publicado lineamientos para el diagnóstico del síndrome metabólico, Grundy, S. y colaboradores, (2006) *Cardiol. Rev.* Volumen 13, Número 6, páginas 322-327.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye hígado graso, esteatosis hepática,
 10 restenosis vascular, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso del embarazo, hepatitis inducida por fármaco, protoporfiria eritrohepática, trastornos de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma, hepatomegalia, y condiciones relacionadas con los mismos.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye cristalización del colesterol biliar y condiciones relacionadas, tales como, pero no limitándose a, cálculos biliares, colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis
 15 intrahepática familiar progresiva (PFIC), alta gamma-glutamyl-transferasa en suero (GGT) PFIC, baja gamma-glutamyl-transferasa en suero (GGT) PFIC (es decir, enfermedad de Byler, síndrome de Byler), enfermedad de Caroli, helmintiasis biliar, estructuras biliares, coledocolitiasis, colestasis obstructiva, enfermedad colestática crónica, presencia de fango biliar, y colesterolosis de la vesícula.
 20

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye, pero no se limita a, una enfermedad o condición que es, o que está relacionada con, hipertrigliceridemia primaria, o hipertrigliceridemia secundaria a otro
 25 trastorno o enfermedad, tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis

histiocítica familiar, deficiencia de lipasa de lipoproteína, deficiencia de apolipoproteína (tal como deficiencia de ApoCII o deficiencia de ApoE), y similares, o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o no especificada.

5 Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa también incluye un trastorno de ácido graso poli-insaturado (PUFA), o un trastorno dermatológico o de la piel, incluyendo, pero no limitándose a, eczema, acné, rosácea, envejecimiento de la piel, piel seborreica, soriasis, formación o
10 prevención de cicatrización queloide, enfermedades relacionadas con la producción o con secreciones de las membranas mucosas, tales como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de cera, y similares. De preferencia, los compuestos de la invención prevendrán o atenuarán la formación de cicatrización queloide mediante la reducción de la producción excesiva de sebo que típicamente da como resultado su formación. La investigación del papel de los inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa en el tratamiento de acné fue anticipado por el descubrimiento de que los roedores que carecían de un gen SCD1 funcional tuvieron cambios en la condición de sus ojos, piel, pelo (Zheng Y. y colaboradores, "SCD1 expresses
15 in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse", *Nat. Genet.* (1999) 23: 268-270. Miyazaki, M., "Targeted Disruption of SCD1 Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid", *J. Nutr.* (2001), Volumen 131, páginas 2260-68., Binczek, E. y colaboradores,
20 "Obesity resistance of the SCD-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation", *Biol. Chem.* (2007) Volumen 388 Número 4, páginas 405-18).

25 Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa también incluye inflamación, sinusitis, asma, bronquitis,

107
Feb

pancreatitis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, y síndrome premenstrual.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa también incluye, pero no se limita a, una enfermedad o
5 condición que es, o que está relacionada con, cáncer, síndrome de ovario poliquístico, neoplasia, malignidad, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye una condición en donde se desea
10 un aumento de la masa corporal magra o de la masa muscular magra, tal como es deseable en la mejora del desempeño a través de la construcción de músculo. Las miopatías y las miopatías de lípidos, tales como deficiencia de palmitoil-transferasa de carnitina (CPT I o CPT II) también se incluyen en la presente. Estos tratamientos son útiles en seres humanos y en la cría de animales, incluyendo para su administración a animales domésticos bovinos, porcinos o aves, o a cualquier otro animal, para reducir la producción de triglicéridos y/o para proporcionar productos de carne más magros y/o animales más sanos.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye una enfermedad o condición que
15 es, o que está relacionada con, enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, esclerosis múltiple, enfermedades de los ojos, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del sueño (por ejemplo, alteraciones de la respiración o del ritmo circadiano, disomnio insomnio, apnea del sueño, y narcolepsia), niveles
20 anormales de alanina-transferasa, trastornos respiratorios, y trastornos inmunológicos.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye enfermedades neurológicas,
25 incluyendo deterioro cognitivo leve (MCI), angiopatía amiloide

cerebral (CAA), síndrome de Down (DS), depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, y trastorno bipolar.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también incluye enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Alpers, enfermedad de Leigh, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, atrofia olivopontocerebelar, ataxia de Friedreich, leucodistrofias, síndrome de Rett, síndrome de Ramsay Hunt tipo II, y síndrome de Down.

Una enfermedad o condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa también incluye una enfermedad o condición que es, o que está relacionada con, enfermedades o infecciones virales, incluyendo, pero no limitándose a, todos los virus de ARN de cadena positiva, coronavirus, virus SARS, coronavirus asociados con SARS, Togavirus, Picornavirus, Coxsackievirus, Virus de fiebre amarilla, Flaviviridae, Alfavirus (Togaviridae), incluyendo virus de Rubéola, Virus de encefalitis equina oriental, Virus de encefalitis equina occidental, Virus de encefalitis equina de Venezuela, virus Sindbis, virus de la selva Semliki, virus Chikungunya, virus O'nyong'nyong, virus Ross river, virus Mayaro, Alfavirus; Astroviridae incluyendo Astrovirus, Astrovirus Humano; Caliciviridae incluyendo virus de exantema vesicular de cerdos, virus Norwalk, Calicivirus, Calicivirus bovino, Calicivirus de cerdo, Hepatitis E; Coronaviridae incluyendo Coronavirus, virus SARS, Virus de bronquitis infecciosa de aves, Coronavirus bovino, Coronavirus canino, Virus de peritonitis infecciosa felino, Coronavirus Humano 299E, Coronavirus Humano OC43, Virus de hepatitis de murino, Virus de diarrea epidémica porcino, virus de encefalomiелitis hemaglutinante porcino, virus de gastroenteritis transmisible porcino, coronavirus de rata, coronavirus

108
108

de pavo, coronavirus de conejo, virus Berne, virus Breda; Flaviviridae incluyendo virus de hepatitis C, virus del Nilo Occidental, Virus de fiebre amarilla, virus de encefalitis de St. Louis, Grupo de Dengue, virus de hepatitis G, virus de encefalitis japonesa B, virus de encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis por garrapata de Europa Central, virus de encefalitis por garrapata del Lejano Oriente, virus de la selva de Kyasanur, virus de enfermedad de Louping, virus Powassan, virus de fiebre hemorrágica de Omsk, virus Kumilinge, virus Absetarov anzalova hypr, virus ITheus, virus de encefalitis Rocío, virus de Langat, Pestivirus, diarrea viral bovina, virus de cólera de cerdo, Grupo del Río Bravo, Grupo de Tyuleniy, Grupo de Ntaya, Grupo de Uganda S, Grupo de Modoc; Picornaviridae incluyendo virus Cocksackie A, Rinovirus, virus de hepatitis A, virus de encefalomiocarditis, Mengovirus, virus ME, poliovirus 1 humano, Cocksackie B; Pocyviridae incluyendo Potivirus, Rimovirus, Bimovirus. Adicionalmente puede ser una enfermedad o infección causada por, o relacionada con, virus de hepatitis, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y similares. Las infecciones virales tratables incluyen aquéllas en donde el virus emplea un intermediario de ARN como parte del ciclo de réplica (hepatitis o VIH); adicionalmente puede ser una enfermedad o infección causada por, o relacionada con, virus de ARN de cadena negativa, tales como virus de influenza y parainfluenza.

Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben la desaturación de diferentes ácidos grasos (tal como la desaturación C₉-C₁₀ de la estearoil-CoA), la cual es llevada a cabo por las desaturasas delta-9, tales como la estearoil-CoA-desaturasa 1 (SCD1). Como tales, estos compuestos inhiben la formación de diferentes ácidos grasos y metabolitos corriente abajo

de los mismos. Esto puede conducir a una acumulación de estearoil-CoA o de palmitoil-CoA, y de otros precursores corriente arriba de diferentes ácidos grasos, lo cual probablemente puede dar como resultado un ciclo de retroalimentación negativa, provocando un cambio global en el metabolismo de los ácidos grasos. Cualquiera de estas consecuencias puede ser finalmente responsable del beneficio terapéutico global proporcionado por estos compuestos.

Típicamente, un agente terapéutico inhibidor de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) de éxito satisfará algunos o todos los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe ser de, o mayor que, el 20 por ciento. La eficacia del modelo animal es menor de aproximadamente 20 miligramos/kilogramo, 2 miligramos/kilogramo, 1 miligramo/kilogramo, o 0.5 miligramos/kilogramo, y la dosis humana objetivo es de entre 10 y 250 miligramos/70 kilogramos, aunque pueden ser aceptables las dosis fuera de este intervalo. ("miligramos/kilogramo" significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al que se esté administrando). La dosificación requerida de preferencia no debe ser mayor de aproximadamente una o dos veces al día o a las horas de las comidas. El índice terapéutico (o la proporción de la dosis tóxica a la dosis terapéutica) debe ser mayor de 10. La IC_{50} ("Concentración Inhibidora - 50 por ciento") es una medida de la cantidad del compuesto requerida para lograr una inhibición del 50 por ciento de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD), durante un período de tiempo específico, en un ensayo de actividad biológica de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD). Se puede emplear cualquier proceso para medir la actividad de las enzimas de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), de preferencia las enzimas de estearoil-CoA-desaturasa (SCD) de ratón o humanas, con el fin de ensayar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención para inhibir esta actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD). Los

169
~~169~~

compuestos de la invención demuestran una IC_{50} ("Concentración Inhibidora del 50 por ciento") en un ensayo microsomal de 15 minutos de preferencia de menos de 10 mM, menos de 5 μ M, menos de 2.5 μ M, menos de 1 μ M, menos de 750 nM, menos de 500 nM, 5 menos de 250 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, y de una manera muy preferible de menos de 20 nM. Los compuestos de la invención pueden mostrar una inhibición reversible (es decir, una inhibición competitiva), y de preferencia no inhiben otras proteínas de enlace de hierro.

10 La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) ya se llevó a cabo utilizando el procedimiento de ensayo de la enzima de estearoil-CoA-desaturasa y microsomal descrito en Shanklin J. y Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* (1991), Volumen 88, páginas 2510-2514. Cuando se probaron en este ensayo, los compuestos de la invención tuvieron menos del 50 por ciento de actividad restante de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en una concentración de 10 μ M del compuesto de prueba, de preferencia menos del 40 por ciento de actividad restante de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en una 15 concentración de 10 μ M del compuesto de prueba, más preferiblemente menos del 30 por ciento de actividad restante de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en una concentración de 10 μ M del compuesto de prueba, y todavía de una manera muy preferible menos del 20 por ciento de actividad restante de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en una concentración de 10 μ M del compuesto de 20 prueba, demostrando de esta manera que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD).

Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación de estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de 25 prueba y la estearoil-CoA-desaturasa (SCD). Ciertos grupos tienden

a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis de la relación de estructura-actividad es una de las herramientas que pueden emplear los expertos en este campo para identificar las modalidades preferidas de los compuestos de la invención para utilizarse como agentes terapéuticos. También están fácilmente disponibles otros métodos de prueba de los compuestos que se dan a conocer en la presente, para los expertos en la materia. Por consiguiente, en adición, la determinación de la capacidad de un compuesto para inhibir la esteroil-CoA-desaturasa (SCD) se puede llevar a cabo *in vivo*. En una de estas modalidades, esto se lleva a cabo mediante la administración del agente químico a un animal afligido con un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o con lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), y subsiguientemente se detecta un cambio en el nivel de triglicéridos en plasma de dicho animal, identificando de esta manera un agente terapéutico útil en el tratamiento de un trastorno relacionado con triglicéridos (TG) o con lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En esta modalidad, el animal puede ser un ser humano, tal como un paciente humano afligido con ese trastorno y con necesidad del tratamiento de dicho trastorno.

En las modalidades específicas de estos procesos *in vivo*, el cambio en la actividad de SCD1 en el animal mencionado, es una disminución en la actividad, de preferencia en donde el agente modulador de SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de una desaturasa delta-5, desaturasa delta-6, o sintetasa de ácidos grasos, u otras enzimas que contengan hierro, en el sitio activo.

Los sistemas modelo útiles para la evaluación de los compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, el uso de microsomas de hígado, tales como de ratones que se hayan mantenido con una dieta alta en carbohidratos, o de donadores humanos, incluyendo personas que sufran de obesidad. También se

110
JES

pueden utilizar las líneas celulares inmortalizadas, tales como HepG2 (a partir de hígado humano), MCF-7 (a partir de cáncer de mama humano), y 3T3-L1 (a partir de adipocitos de ratón). Las líneas celulares primarias, tales como los hepatocitos primarios de ratón, también son útiles en la prueba de los compuestos de la invención. En donde se utilicen animales enteros, también se pueden utilizar los ratones como una fuente de células de hepatocitos primarios, en donde los ratones se hayan mantenido con una dieta alta en carbohidratos, para aumentar actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en los microsomos y/o para elevar los niveles de triglicéridos en plasma (es decir, la proporción de 18:1/18:0); de una manera alternativa, se pueden utilizar ratones con una dieta normal, o ratones con niveles normales de triglicéridos. También están disponibles los modelos de ratón que emplean ratones transgénicos diseñados para hipertrigliceridemia. Los conejos y hámsteres también son útiles como modelos animales, en especial aquéllos que expresen la CETP (proteína de transferencia de colesterol-éster).

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 de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), mediante la medición del Índice de Desaturación del sujeto después de la administración del compuesto.

El "Índice de Desaturación", como se emplea en esta memoria descriptiva, significa la proporción del producto sobre el sustrato para la enzima de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), como se mide a partir de una muestra de tejido dada. Éste se puede calcular utilizando tres ecuaciones diferentes como 18:1n-9/18:0 (ácido oleico sobre ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico); y/o 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (midiendo todos los productos de reacción de la desaturación 16:0 sobre el sustrato 16:0).

El Índice de Desaturación se mide primordialmente en los

triglicéridos en hígado o en plasma, pero también se puede medir en otras fracciones de lípido seleccionadas a partir de una variedad de tejidos. El Índice de Desaturación, hablando en términos generales, es una herramienta para la perfilación de lípidos en plasma.

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

10 La inhibición de la expresión de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) también puede afectar a la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana, así como a la producción o a los niveles de triglicéridos y colesterol-ésteres. La composición de ácidos grasos de los fosfolípidos determina finalmente la fluidez de la membrana, con una subsiguiente modulación de la actividad de múltiples enzimas presentes dentro de la membrana, mientras que los efectos sobre la composición de los triglicéridos y de los colesterol-ésteres pueden afectar al metabolismo de lipoproteína y a la adiposidad.

15 En la realización de los procedimientos de la presente invención, desde luego, se debe entender que la referencia a reguladores, medios, reactivos, células, y condiciones de cultivo particulares, y similares, no pretende ser limitante, sino que debe leerse para incluir todos los materiales relacionados que reconocería una persona de una experiencia ordinaria en este campo como de interés o valor en el contexto particular en el que se presente la
20 discusión.

25 Por ejemplo, con frecuencia es posible utilizar un sistema regulador o medio de cultivo para sustituir a otro y todavía lograr resultados similares, si no es que idénticos. Los expertos en la materia tendrán suficiente conocimiento de estos sistemas y metodologías para ser capaces, sin una indebida experimentación,

111
121

de hacer las sustituciones que sirvan de manera óptima a sus propósitos en el empleo de los métodos y procedimientos dados a conocer en la presente.

De una manera alternativa, se puede utilizar otro formato para
5 medir el efecto de la inhibición de la esteroil-CoA-desaturasa (SCD)
sobre la función de las glándulas sebáceas. En un estudio típico
utilizando roedores, se administran formulaciones orales,
intravenosas o tópicas del inhibidor de la esteroil-CoA-desaturasa
(SCD) a un roedor durante un período de 1 a 8 días. Se toman
10 muestras de piel y se preparan para la evaluación histológica, con el
objeto de determinar el número de glándulas sebáceas, su tamaño, o
su contenido de lípido. Una reducción en el tamaño, número o
función de las glándulas sebáceas indicaría que el inhibidor de la
esteroil-CoA-desaturasa (SCD) tendría un impacto benéfico sobre
acné vulgaris (Clark, S.B. y colaboradores, "Pharmacological
modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical
applications", *Dermatol. Clin.* (2007) Volumen 25, Número 2, páginas
137-46. Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland activity"
Dermatology (1995), Volumen 191, Número 4, páginas 305-10).

15 **Composiciones Farmacéuticas de la Invención y Administración**

La presente invención también se refiere a una composición
farmacéutica que contiene los compuestos de la invención que se
dan a conocer en la presente. En una modalidad, la presente
invención se refiere a una composición que comprende los
20 compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente
aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de
triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con
dislipidemia y trastornos del metabolismo de lípidos, cuando se
administra a un animal, de preferencia a un mamífero, más
25 preferiblemente a un paciente humano. En una modalidad de esta

composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración del compuesto mencionado de la invención, y el compuesto de la invención está presente en una cantidad efectiva para reducir este nivel de lípidos.

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

Los expertos en este campo están familiarizados con la manera de determinar la dosis adecuada de los compuestos para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades y trastornos contemplados en la presente.

Las dosis terapéuticas se identifican, en términos generales, a través de un estudio de intervalo de dosis en seres humanos, basándose en la evidencia preliminar derivada a partir de los estudios con animales. La dosis debe ser suficiente para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios indeseados para el paciente. El intervalo de dosificación preferido para un animal es de 0.001 miligramos/ kilogramo a 10,000 miligramos/kilogramo, incluyendo de 0.5 miligramos/kilogramo, 1.0 miligramos/kilogramo, 2.0 miligramos/ kilogramo, 5.0 miligramos/ kilogramo, 10 miligramos/kilogramo, y 20 miligramos/kilogramo, aunque pueden ser aceptables las dosis fuera de este intervalo. El

112
AEE

programa de dosificación puede ser de una o dos veces al día, aunque puede ser satisfactorio con más frecuencia o con menos frecuencia.

5 Los expertos en la materia también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración (oral, intravenosa, por inhalación, sub-cutánea, transdérmica, tópica, etc.), de las formas de dosificación, de los excipientes farmacéuticos adecuados, y de otros asuntos relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto que lo necesite.

10 En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención se pueden utilizar en estudios *in vitro* o *in vivo* como agentes de ejemplo para propósitos comparativos, con el fin de encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento o en la protección de las diferentes enfermedades que se dan a conocer en la presente.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, colónica, oftálmica, intrauretral, nasal (por ejemplo, por inhalación), intraperitoneal, y parenteral a mamíferos, incluyendo
15 el hombre, para inhibir la esteroil-CoA-desaturasa, y para el tratamiento de las condiciones asociadas con la actividad de la esteroil-desaturasa. En general, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo
20 o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la elaboración de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los mismos
25 en conjunto o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados para

su aplicación enteral o parenteral. Para la aplicación enteral o parenteral, se prefiere administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención como tabletas o cápsulas de gelatina. Estas composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, al ingrediente activo junto con diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina), lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol), y para tabletas también comprenden aglutinantes (por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona) y desintegrantes (por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica), o mezclas efervescentes y absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos pueden estar en la forma de composiciones inyectables, por ejemplo, de preferencia soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y de supositorios, los cuales se pueden preparar convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen

solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De una manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

10 La vía más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la condición que se esté tratando. Los expertos en este campo también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración, de las formas de dosificación, de los excipientes farmacéuticos adecuados, y de otros asuntos relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto que lo necesite.

Los compuestos de la invención se pueden combinar útilmente con uno o más agentes terapéuticos diferentes para el tratamiento de las enfermedades y condiciones mediadas por la esteroil-CoA-desaturasa. De una manera preferible, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de anti-diabéticos, agentes hipolipídicos, agentes contra la obesidad, agentes contra la hipertensión o agentes inotrópicos.

20 Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos o de diagnóstico diferentes. Por ejemplo, la composición se puede formular para comprender una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se define anteriormente, en combinación con otro agente terapéutico, cada uno en una dosis terapéutica efectiva como se reporta en la técnica. Estos agentes terapéuticos, por

ejemplo, pueden incluir insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina, tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amarilo; ligandos de receptores insulínotropicos de sulfonil-urea, tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; ligandos de PPAR γ y/o PPAR α (receptor activado por el proliferador de peroxisoma), tales como MCC-555, MK767, L-165041, GW7282, o tiazolidinadionas, tales como rosiglitazona, pioglitazona, balaglitazona, troglitazona, y similares; sensibilizantes a la insulina, tales como inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; Inhibidores de GSK3 (cinasa de sintasa de glicógeno-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445, o ligandos RXR, tales como GW-0791, AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095, inhibidores de fosforilasa de glicógeno A, tales como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido tipo glucagon-1), análogos de GLP-1, tales como Exendina-4, y miméticos de GLP-1; inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa IV), tales como LAF237 (Vildagliptina) o sitagliptina; GIP y miméticos de GIP, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/58360; PACAP y miméticos de PACAP, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 01/23420; agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluindostatina y rivastatina, inhibidores de sintasa de escualeno o Ligandos FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina; agentes contra la obesidad, tales como orlistato, agentes contra la hipertensión, agentes inotrópicos, y

agentes hipolipidémicos, por ejemplo, diuréticos de ciclo, tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil. Otros compuestos anti-diabéticos específicos son descritos por Patel Mona (*Expert Opin Investig drugs*. (2003) Abril; 12(4): 623-33) en las figuras 1 a 7. Un compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea, antes, o después del otro ingrediente activo, ya sea por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código (Nos.), nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

En otro aspecto está el uso de la composición farmacéutica como se describe anteriormente para la producción de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades o condiciones

mediadas por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD).

En otro aspecto está el uso de una composición o combinación farmacéutica como se describe anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las condiciones asociadas con la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa (SCD).

En otro aspecto está una composición farmacéutica como se describe anteriormente para el tratamiento de las condiciones asociadas con la inhibición de estearoil-CoA-desaturasa(SCD).

10 Preparación de los Compuestos

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

También será apreciado por los expertos en este campo que, en el proceso descrito más adelante, se puede necesitar proteger a los grupos funcionales de los compuestos intermediarios mediante grupos protectores adecuados. Estos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto, y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquil-sililo o diaril-alquil-sililo (por ejemplo, *tert*butil-dimetil-sililo, *tert*butil-difenil-sililo o trimetil-sililo), tetrahidro-piranilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *tert*butoxi-carbonilo, benciloxi-carbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en donde R" es alquilo, arilo o aril-alquilo), *p*-metoxi-bencilo, tritilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aril-alquilo.

Los grupos protectores se pueden agregar o remover de acuerdo con las técnicas convencionales, las cuales son conocidas por los expertos en este campo, y como se describe en la presente.

115
TJS

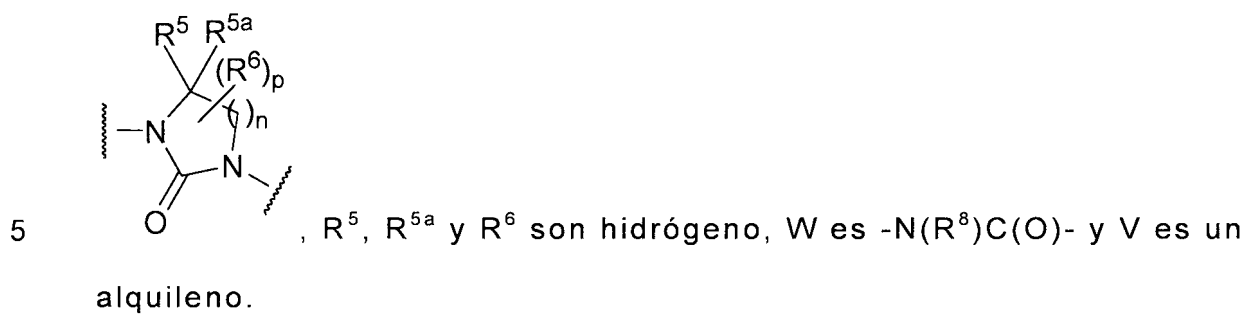
El uso de los grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4^a Edición, Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina de Wang, o una resina de cloruro de 2-cloro-tritilo.

También será apreciado por los expertos en la materia que, aunque los derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no tener actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y posteriormente se pueden metabolizar en el cuerpo para formar los compuestos de la invención, los cuales son farmacológicamente activos. Por consiguiente, estos derivados se pueden describir como "pro-fármacos". Todos los pro-fármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los siguientes esquemas de reacción ilustran los métodos para la elaboración de los compuestos de esta invención. Se entiende que un experto en la técnica sería capaz de fabricar estos compuestos mediante métodos similares o mediante los métodos conocidos por un experto en este campo. En general, los componentes de partida se pueden obtener en fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem EUA, etc., o se pueden sintetizar de acuerdo con las fuentes conocidas por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^a Edición (Wiley, Diciembre de 2000)), o se pueden preparar como se describe en esta invención. R¹, R², R³, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R⁸, W y V se definen como en la memoria descriptiva a menos que se definan de una manera específica. R' es un grupo protector.

En general, los compuestos de urea ciclados de la fórmula (I) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento

general como se describe en el esquema 1, en donde Q es



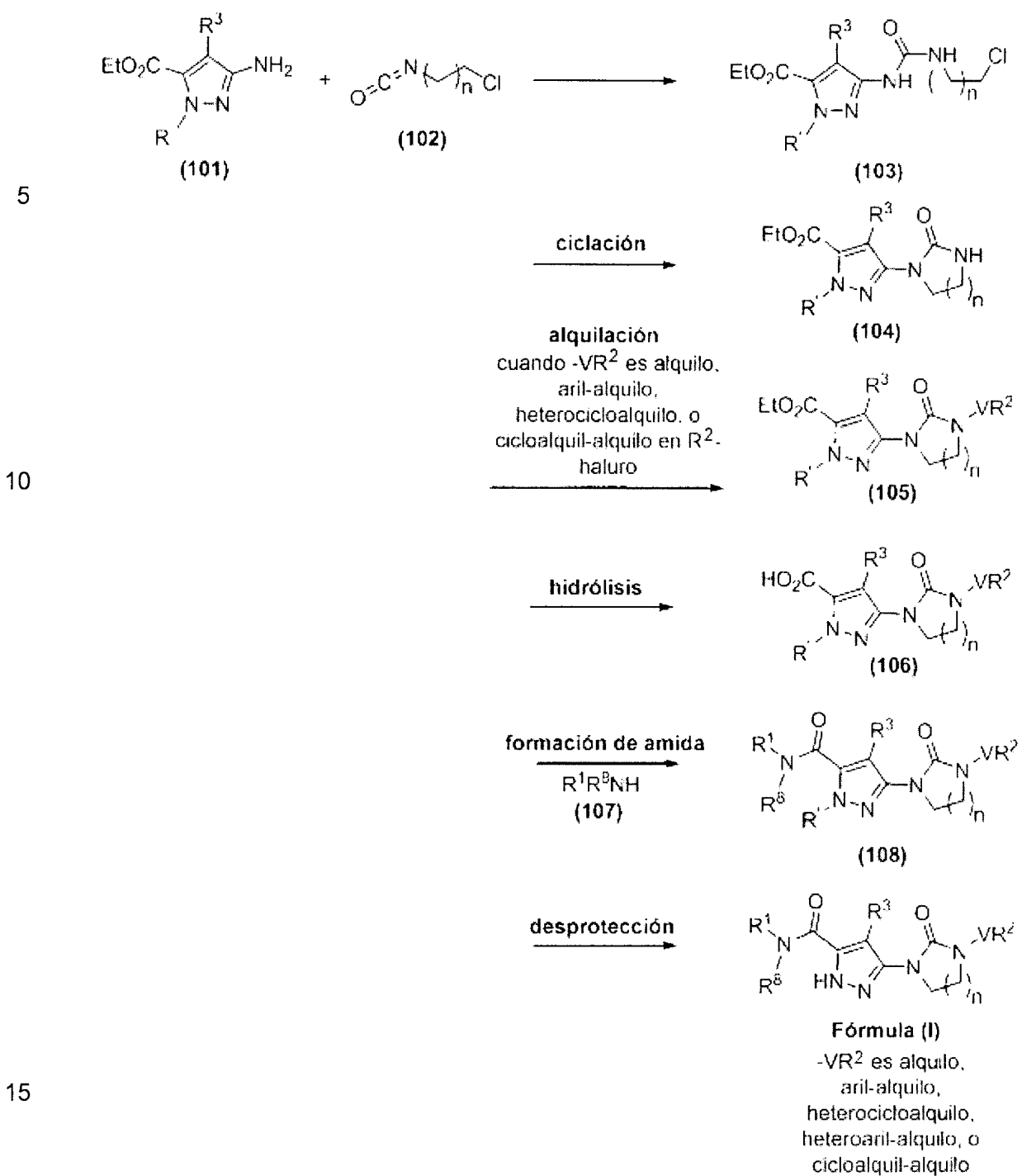
10

15

20

25

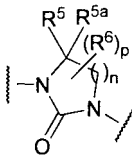
ESQUEMA 1



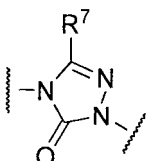
Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en este campo o mediante los métodos que se dan a conocer en la presente. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

El compuesto de amino-pirazol (101) reacciona con el isocianato (102) para generar el compuesto (103), el cual experimenta ciclación intramolecular en la presencia de una base, tal

como, pero no limitándose a, carbonato de potasio, para proporcionar el compuesto ciclado (104). El compuesto (104) reacciona con un haluro de alquilo, un haluro de aril-alquilo, un haluro de heterociclil-alquilo, un haluro de cicloalquilo, o un haluro de heteroaril-alquilo, bajo condiciones de alquilación, para generar el compuesto (105), en donde $-VR^2$ es un alquilo, un aril-alquilo, un heterociclil-alquilo, un cicloalquilo, o un heteroaril-alquilo. El compuesto (105) experimenta una hidrólisis convencional conocida por un experto en este campo, para generar el compuesto (106). El compuesto (106) entonces experimenta una reacción de formación de amida convencional con un compuesto de amina (107), para proporcionar el compuesto (108). La remoción del grupo protector R' genera el compuesto de la fórmula (I) de la invención, en donde R^2 es alquilo, aril-alquilo, heterociclil-alquilo, cicloalquil-alquilo o

heteroaril-alquilo, Q es , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno, W es $-N(R^8)C(O)-$ y V es un alquileno.

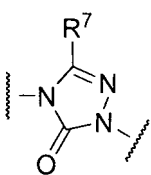
De una manera alternativa, los compuestos de triazolona de la fórmula (I) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el esquema 2, en donde

Q es , R^7 es hidrógeno, W es $-N(R^8)C(O)-$ y V es un alquileno.

ESQUEMA 2

117
799

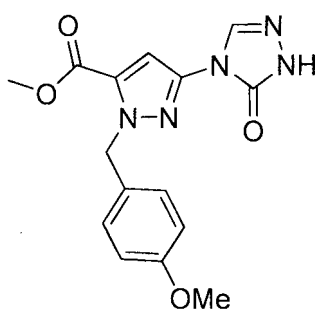
de alquilo, un haluro de aril-alquilo, un haluro de heterociclil-alquilo, un haluro de cicloalquilo, o un haluro de heteroaril-alquilo, bajo condiciones de alquilación, para generar el compuesto (203), en donde $-VR^2$ es un alquilo, un aril-alquilo, un heterociclil-alquilo, un cicloalquilo, o un heteroaril-alquilo. El compuesto (203) experimenta una hidrólisis convencional conocida por un experto en este campo, para generar el compuesto (204). El compuesto (204) entonces experimenta una reacción de formación de amida convencional con un compuesto de amina, para proporcionar el compuesto (205). La remoción del grupo protector R' proporciona el compuesto de la fórmula (I) de la invención, en donde R^2 es un alquilo, un aril-alquilo, un heterociclil-alquilo, un cicloalquilo, o un heteroaril-alquilo, en

donde Q es , R^7 es hidrógeno, W es $-N(R^6)C(O)-$ y V es un enlace directo.

PREPARACIÓN 1

Preparación de 1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

15



1. A una solución del ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (2.00 gramos, 12.73 milimoles) en metanol (80 mililitros), se le agregó cloruro de tionilo (1.00 mililitros, 13.70 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado

118
228

se concentró al vacío, para proporcionar el 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en un 81 por ciento de rendimiento (1.77 gramos): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.99 (s, 3H); MS (ES+) m/z 171.0 (M).

5 2. A una suspensión del 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1.77 gramos, 10.35 milimoles), y carbonato de potasio (2.06 gramos, 14.91 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros), se le agregó bromuro de 4-metoxi-bencilo (1.58 mililitros, 10.93 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, para
10 proporcionar el 1-(4-metoxi-bencil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en un 99 por ciento de rendimiento (3.00 gramos): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 3H), 6.86-6.81 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) m/z 292.2 (M + 1).

 3. Una suspensión del 1-(4-metoxi-bencil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3.00 gramos, 10.27 milimoles), y Pd/C al 10 por ciento (0.5 gramos) en metanol (50 mililitros) se hidrogenó durante 17 horas a temperatura ambiente, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentró al vacío, para
15 proporcionar el 3-amino-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en un 99 por ciento de rendimiento (2.81 gramos): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.18 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 262.2 (M + 1).

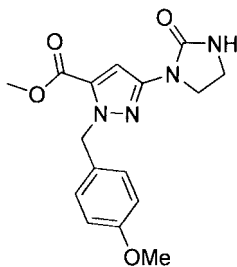
 4. A una solución del 3-amino-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2.67 gramos, 10.21 milimoles), y piridina (1.4 mililitros, 17.30 milimoles) en dicloro-metano (100 mililitros), se le agregó cloroformato de 4-nitro-fenilo (2.70 gramos, 13.33 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se agregó
20 monohidrato de hidrazina (3.0 mililitros, 59.90 milimoles). La mezcla
25

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el 3-(hidrazin-carboxamido)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en un 87 por ciento de rendimiento (2.85 gramos): MS (ES+) m/z 320.2 ($M + 1$).

5. Una solución del 3-(hidrazin-carboxamido)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2.00 gramos, 6.26 milimoles), orto-formato de trimetilo (0.9 mililitros, 8.20 milimoles), y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (20 miligramos) en metanol (50 mililitros), se sometió a irradiación con microondas durante 10 minutos a 90°C. El solvente se removió al vacío, y el residuo se lavó con bicarbonato de sodio saturado y agua, y se secó al vacío, para proporcionar el 1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en un 96 por ciento de rendimiento (1.98 gramos): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) m/z 352.1 ($M + 23$).

PREPARACIÓN 2

Preparación de 1-(4-metoxi-bencil)-3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



20

1. A una solución del 3-amino-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0.26 gramos, 1.00 milimoles) en dicloro-metano (4 mililitros), se le agregó isocianato de 2-cloro-etilo (0.13 gramos, 1.20 milimoles), y *N,N*-di-isopropil-etil-amina (0.16 gramos, 1.20 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de

25

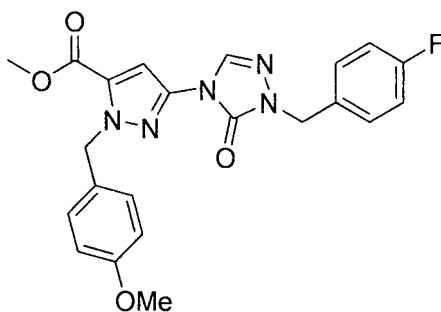
119
A9

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado blanco se filtró y se lavó con dicloro-metano (10 mililitros), para proporcionar el 3-(3-(2-cloro-etil)-ureido)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco en un 73 por ciento de rendimiento (0.27 gramos): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H); MS (ES+) m/z 388.7 (M + 23), 390.6 (M + 23).

2. A una mezcla suspendida del 3-(3-(2-cloro-etil)-ureido)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0.10 gramos, 0.27 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (9 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (al 60 por ciento en aceite mineral, 0.013 gramos, 0.327 milimoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se apagó con una solución acuosa de cloruro de amonio al 25 por ciento, y se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando de aproximadamente el 1 al 8 por ciento de metanol en dicloro-metano como un eluyente, para proporcionar el 1-(4-metoxi-bencil)-3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco en un 57 por ciento de rendimiento (0.05 gramos): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.19 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H); MS (ES+) m/z 352.8 (M + 23).

PREPARACIÓN 3

Preparación de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



5

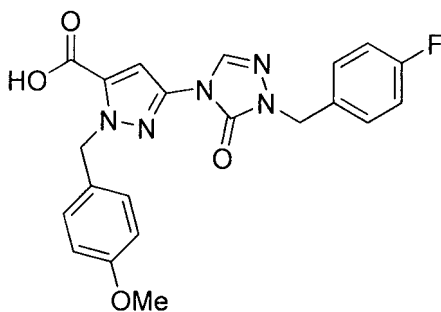
Una mezcla del 1-(4-metoxi-bencil)-3-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (4.48 gramos, 13.6 milimoles), bromuro de p-fluoro-bencilo (3.21 gramos, 17.0 milimoles), y carbonato de potasio (2.82 gramos, 20.4 milimoles) en acetona (450 mililitros), se puso a reflujo durante 3.5 horas. La mezcla caliente se filtró y se lavó con acetona. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un sólido amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetona y dietil-éter, para proporcionar el 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco (5.90 gramos, 98 por ciento): p.f. 139-140°C; MS (ES+) m/z 459.9 (M + 23).

10

PREPARACIÓN 4

Preparación de ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico

15



20

25

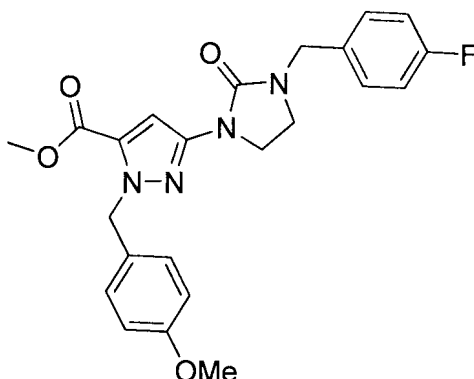
Una mezcla del 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3.80 gramos, 8.69 milimoles), e hidróxido de sodio (solución 1 N, 18.2 mililitros, 18.2 milimoles) en etanol (100 mililitros), se puso a reflujo durante 2 horas, se concentró hasta la mitad del volumen original. El pH de la solución resultante se ajustó a 2-3 con ácido clorhídrico 1N.

(20)
280

El sólido se recolectó y se lavó con agua y dietil-éter, para proporcionar el ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico como un sólido blanco (3.5 gramos, 95 por ciento): p.f. 205-207°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 445.9 (M + 23).

PREPARACIÓN 5

Preparación de 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



Una mezcla suspendida del 1-(4-metoxi-bencil)-3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0.95 gramos, 2.88 milimoles), bromuro de p-fluoro-bencilo (0.82 gramos, 4.31 milimoles), y carbonato de cesio (1.87 gramos, 5.75 milimoles) en acetona (200 mililitros), se puso a reflujo durante 16 horas. Se agregaron bromuro de p-fluoro-bencilo (0.82 gramos, 4.31 milimoles), y carbonato de cesio (1.87 gramos, 5.75 milimoles) adicionales, y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 16 horas adicionales. La mezcla caliente se filtró y se lavó con acetona. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar un sólido amarillo claro, el cual se purificó mediante cromatografía en columna utilizando de aproximadamente el 30 al 50 por ciento de acetato de etilo en hexano como un eluyente, para proporcionar el 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo como un aceite transparente en un 48 por ciento de

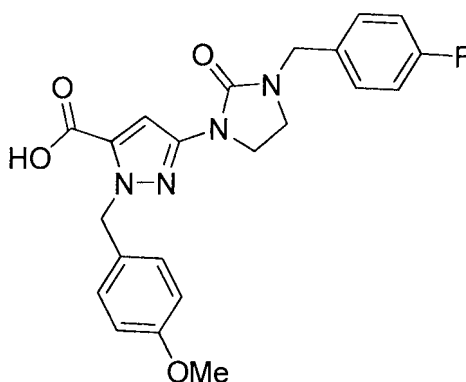
rendimiento (0.60 gramos): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.14 (m, 5H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) m/z 438.7 (M + 1).

5

PREPARACIÓN 6

Preparación de ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico

10



15

Una mezcla del 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0.61 gramos, 1.39 milimoles), e hidróxido de sodio (solución 1 N, 2.9 mililitros, 2.92 milimoles) en etanol (15 mililitros), se puso a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen original, y el pH se ajustó a 1-2 con una solución de ácido clorhídrico 3 N. El sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua y dietil-éter, para proporcionar el ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico como un sólido blanco en un 83 por ciento de rendimiento (0.49 gramos): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.47 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.87-3.32 (m, 2H); MS (ES+) m/z 446.8 (M + 23).

20

PREPARACIÓN 7

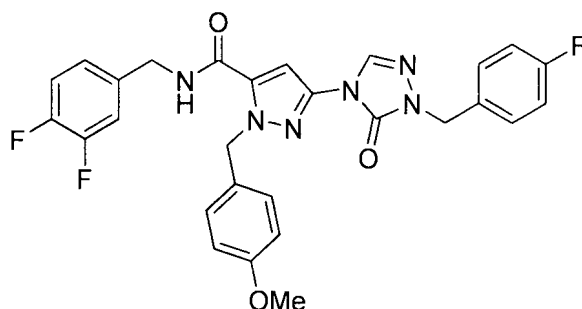
25

Preparación de N-(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-

121
AB

oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

5



10

A una solución del ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0.30 gramos, 0.70 milimoles), clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida (0.19 gramos, 0.92 milimoles), y *N,N*-di-isopropil-etil-amina (0.18 mililitros, 1.02 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (5 mililitros), se le agregó 1-hidroxi-benzotriazol (0.15 gramos, 1.10 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se agregó 3,4-difluoro-bencil-amina (0.12 gramos, 0.85 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo (30 mililitros), y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se lavó con acetato de etilo/hexanos (1/10), para proporcionar la *N*-(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida en un 72 por ciento de rendimiento (0.28 gramos): p.f. 156-158°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13-6.87 (m, 6H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 549.2 (*M* + 1).

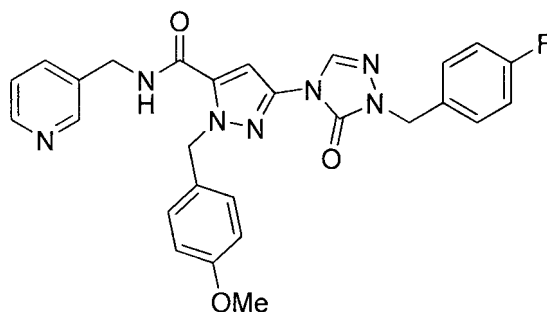
15

20

PREPARACIÓN 8

Preparación de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-*N*-(piridin-3-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

25



5

A una solución del ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico (2.00 gramos, 4.72 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (110 mililitros), se le agregó 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1.28 gramos, 9.45 milimoles), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (TBTU) (3.03 gramos, 9.45 milimoles), *N,N*-diisopropil-etil-amina (3.66 gramos, 28.3 milimoles), y piridin-3-il-metanamina (0.77 gramos, 7.09 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (400 mililitros). El sólido se filtró, se lavó con agua (100 mililitros, 3 veces), y se secó al vacío durante la noche, para proporcionar la 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-*N*-(piridin-3-il-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida como un sólido incoloro (2.3 gramos, 95 por ciento): p.f. 210-211°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.53-8.43 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 514.0 (*M* + 1).

15

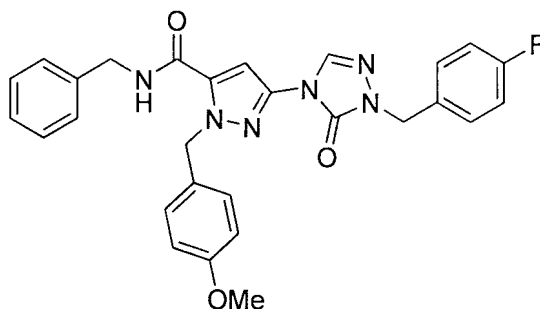
PREPARACIÓN 8.1

20

Preparación de *N*-bencil-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxamida

25

122
ABZ

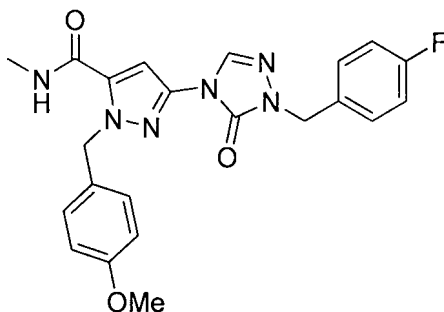


5

Siguiendo el procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 8, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3,4-difluoro-bencil-amina con bencil-amina, para reaccionar con el ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en un 52 por ciento de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.36-7.18 (m, 9H), 7.04-6.95 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) m/z 513.3 ($M + 1$).

PREPARACIÓN 8.2

Preparación de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



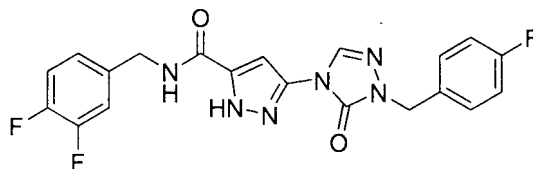
15

Siguiendo el procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 8, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la 3,4-difluoro-bencil-amina con metil-amina, para reaccionar con el ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en un 99 por ciento de rendimiento: MS (ES+) m/z 437.3 ($M + 1$).

25

EJEMPLO 1

Síntesis de *N*-(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



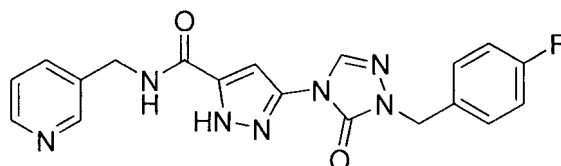
5

A una solución de la *N*-(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0.28 gramos, 0.51 milimoles) en dicloro-
metano (50 mililitros), y ácido trifluoro-acético (5 mililitros), se le
agregó ácido trifluoro-metil-sulfónico (0.3 mililitros, 3.37 milimoles) a
temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a
temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió al
vacío, y el residuo se neutralizó a un pH de aproximadamente 4 a 5
con bicarbonato de sodio saturado. El precipitado resultante se filtró
y se lavó con agua y acetato de etilo, para proporcionar la *N*-(3,4-
difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-
1*H*-pirazol-5-carboxamida en un 69 por ciento de rendimiento (0.15
gramos): p.f. 208-209°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (t, *J* =
5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 4H), 7.25-7.04 (m, 4H), 4.92
(s, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 429.27 (*M* + 1).

15

EJEMPLO 2

Síntesis de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



20

A una mezcla de la 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-
triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-*N*-(piridin-3-il-metil)-1*H*-pirazol-5-
carboxamida (3.50 gramos, 6.82 milimoles) en dicloro-metano (100
mililitros), se le agregaron ácido trifluoro-acético (100 mililitros), y
ácido trifluoro-metan-sulfónico (5.30 gramos, 35.4 milimoles). La

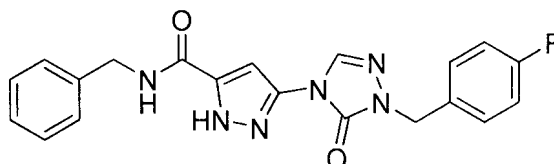
25

123
AB

solución color púrpura oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y se concentró al vacío. El residuo color rojo sólido se suspendió en una mezcla de metanol (30 mililitros) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 mililitros) a 0°C. El sólido blanco se filtró, se lavó con agua (100 mililitros, 3 veces), éter (20 mililitros, 2 veces), y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando del 2 al 10 por ciento de metanol en dicloro-metano como un eluyente, para proporcionar la 5-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida como un sólido grisáceo (1.72 gramos, 64 por ciento): p.f. 235-236°C (etanol); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.84 (br, 1H), 9.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 394.1 (*M* + 1).

EJEMPLO 2.1

Síntesis de *N*-bencil-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



15

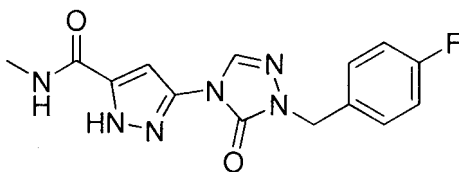
Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la *N*-(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida con la *N*-bencil-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título en un 99 por ciento de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 208-209°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48-7.02 (m, 10H), 4.91 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 393.3 (*M* + 1).

25

EJEMPLO 2.2

Síntesis de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

5



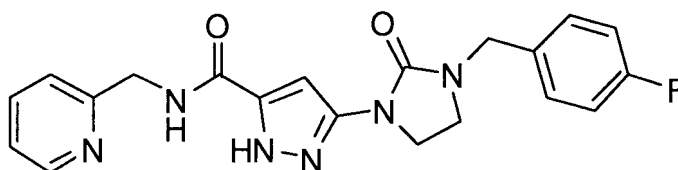
10

Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la *N*-(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida con la 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-*N*-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título en un 29 por ciento de rendimiento: p.f. 268-269°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.72 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 2.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 317.2 (*M* + 1).

EJEMPLO 3

Síntesis de 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

15



20

25

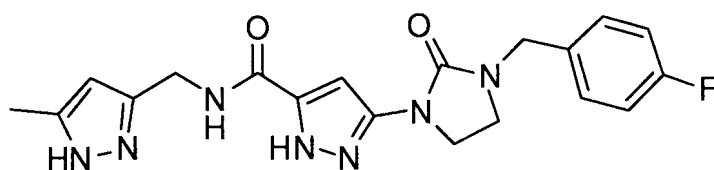
A una solución del ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0.12 gramos, 0.28 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 mililitros), se le agregaron 1-hidroxi-benzotriazol (0.077 gramos, 0.57 milimoles), tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (0.18 gramos, 0.57 milimoles), *N,N*-di-isopropil-etil-amina (0.22 gramos, 1.80 milimoles), y piridin-2-il-metanamina (0.46 gramos, 0.43 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, y se concentró al vacío. El residuo se

124
489

suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros). El sólido se filtró, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), y se secó al vacío. Este sólido se suspendió entonces en dicloro-metano (3 mililitros), seguido por la adición de ácido trifluoro-acético (2 mililitros), y ácido trifluoro-metan-sulfónico (0.13 mililitros). La solución color púrpura oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró al vacío. El residuo color rojo sólido se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros) a 0°C, y el sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), éter (10 mililitros, 2 veces), y entonces se recrystalizó a partir de *N,N*-dimetil-formamida/agua, para proporcionar la 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un sólido blanco en un rendimiento del 63 por ciento (0.07 gramos): p.f. 235-237°C (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.19 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.37-7.16 (m, 7H), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 395.0 (*M* + 1).

EJEMPLO 4

Síntesis de 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

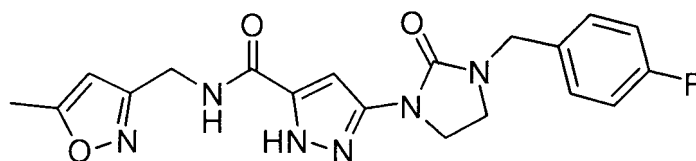


A una solución del ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0.12 gramos, 0.28 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 mililitros), se le agregaron 1-hidroxibenzotriazol (0.077 gramos, 0.57 milimoles), tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (0.18 gramos, 0.57 milimoles), *N,N*-di-isopropil-etil-amina (0.22

gramos, 1.80 milimoles), y clorhidrato de (5-metil-1H-pirazol-3-il)-metanamina (0.066 gramos, 0.43 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros). El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), y se secó al vacío. Este sólido secado se suspendió entonces en dicloro-metano (3 mililitros), seguido por la adición de ácido trifluoro-acético (2 mililitros), y ácido trifluoro-metan-sulfónico (0.13 mililitros). La solución color púrpura oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró al vacío. El residuo color rojo sólido se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros) a 0°C. El sólido blanco se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), éter (10 mililitros, 2 veces), y entonces se recristalizó a partir de *N,N*-dimetil-formamida/agua, para proporcionar la 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida como un sólido blanco (0.032 gramos, 29 por ciento): p.f. 254-255°C (*N,N*-dimetil-formamida / agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.16 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 397.8 (*M* + 1).

EJEMPLO 5

Síntesis de 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida



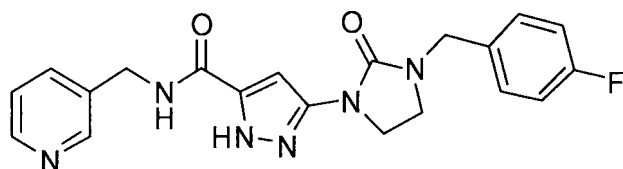
A una solución del ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.12

125
285

gramos, 0.28 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 mililitros), se le agregaron 1-hidroxibenzotriazol (0.077 gramos, 0.57 milimoles), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.18 gramos, 0.57 milimoles), *N,N*-diisopropil-etil-amina (0.22
5 gramos, 1.80 milimoles), y clorhidrato de (5-metil-isoxazol-3-il)-metanamina (0.063 gramos, 0.43 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros). El sólido se recolectó mediante
10 filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), y se secó al vacío. Este sólido seco se suspendió entonces en dicloro-metano (3 mililitros), seguido por la adición de ácido trifluoro-acético (2 mililitros), y ácido trifluoro-metan-sulfónico (0.13 mililitros). La solución color púrpura oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró al vacío. El residuo color rojo sólido se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros) a 0°C. El sólido blanco se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), éter (10 mililitros, 2 veces), y se recrystalizó a partir de *N,N*-dimetil-formamida/agua, para proporcionar la 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-
15 ((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un sólido grisáceo (0.069 gramos, 62 por ciento): p.f. 294-296°C (descomposición) (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.37 (s, 3H);
20 MS (ES+) *m/z* 398.8 (*M* + 1).

EJEMPLO 6

Síntesis de 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

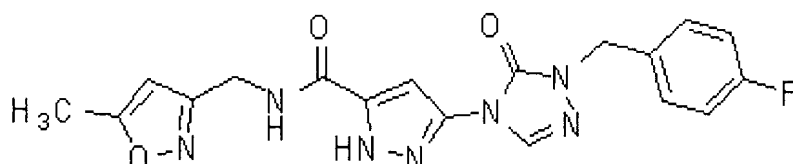


A una solución del ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-
 5 imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.15
 gramos, 0.35 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (6 mililitros), se
 le agregó 1-hidroxi-benzotriazol (0.096 gramos, 0.71 milimoles),
 tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
 (0.23 gramos, 0.71 milimoles), y *N,N*-di-isopropil-etil-amina (0.27
 10 gramos, 2.12 milimoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos,
 seguido por la adición de piridin-3-il-metanamina (0.057 gramos,
 0.53 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura
 ambiente durante 2 horas, y se concentró al vacío. El residuo se
 suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio
 (15 mililitros). El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con
 agua (10 mililitros, 3 veces), y se secó al vacío. Este sólido secado
 se suspendió entonces en dicloro-metano (3 mililitros), seguido por
 la adición de ácido trifluoro-acético (2 mililitros), y ácido trifluoro-
 metan-sulfónico (0.15 mililitros). La solución color púrpura oscuro se
 agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró al
 15 vacío. El residuo color rojo sólido se suspendió en una solución
 acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros) a 0°C. El
 sólido blanco se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (10
 mililitros, 3 veces), y éter (10 mililitros, 2 veces). El sólido se purificó
 mediante cromatografía en columna utilizando de aproximadamente
 20 el 2 al 10 por ciento de metanol en dicloro-metano como eluyente,
 para proporcionar la 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-
 (piridin-3-il-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida como un sólido blanco
 (0.09 gramos, 65 por ciento): p.f. 251-253°C; ¹H RMN (300 MHz,
 DMSO-*d*₆) δ 13.03 (s, 1H), 9.16 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.54-8.46 (m,
 25 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.45

(d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); MS (ES+) m/z 395.1 ($M + 1$).

EJEMPLO 7

Síntesis de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)- 5 *N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



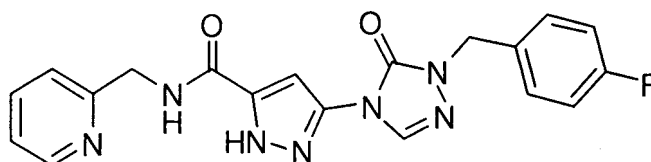
A una solución del ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-
10 imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0.12
gramos, 0.28 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 mililitros), se
le agregaron 1-hidroxi-benzotriazol (0.077 gramos, 0.57 milimoles),
tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
(0.18 gramos, 0.57 milimoles), *N,N*-di-isopropil-etil-amina (0.22
gramos, 1.80 milimoles), y clorhidrato de (5-metil-isoxazol-3-il)-
metanamina (0.063 gramos, 0.43 milimoles). La solución resultante
se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, y se concentró al
vacío. El residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de
bicarbonato de sodio (15 mililitros). El sólido se recolectó mediante
filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), y se secó al
15 vacío. Este sólido secado se suspendió entonces en dicloro-metano
(3 mililitros), seguido por la adición de ácido trifluoro-acético (3
mililitros), y ácido trifluoro-metan-sulfónico (0.13 mililitros). La
solución color púrpura oscuro se agitó a temperatura ambiente
durante 2 horas, y se concentró al vacío. El residuo color rojo sólido
20 se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de
sodio (15 mililitros) a 0°C. El sólido blanco se recolectó mediante
filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), éter (10 mililitros,
2 veces), y se recrystalizó a partir de *N,N*-dimetil-formamida/agua,
para proporcionar la 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-
25 4(5*H*)-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

como un sólido grisáceo (0.09 gramos, 81 por ciento): p.f. 276-277°C (N,N-dimetil-formamida/agua); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.85 (s, 1H), 9.31 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) m/z 397.8 (M + 1).

EJEMPLO 8

Síntesis de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-N-(piridin-2-il-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida

10



15

20

25

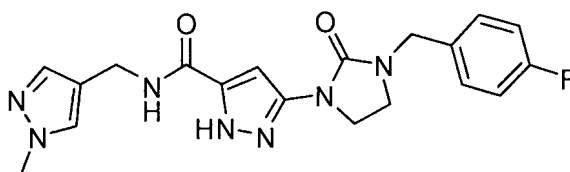
A una solución del ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.12 gramos, 0.28 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 mililitros), se le agregaron 1-hidroxibenzotriazol (0.077 gramos, 0.57 milimoles), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (0.18 gramos, 0.57 milimoles), N,N-diisopropil-etil-amina (0.22 gramos, 1.80 milimoles), y piridin-2-il-metanamina (0.046 gramos, 0.43 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros). El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), y se secó al vacío. Este sólido seco se suspendió entonces en dicloro-metano (3 mililitros), seguido por la adición de ácido trifluoro-acético (3 mililitros), y ácido trifluorometan-sulfónico (0.13 mililitros). La solución color púrpura oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró al vacío. El residuo color rojo sólido se suspendió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mililitros) a 0°C. El sólido blanco se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), éter (10 mililitros, 2 veces), y se recrystalizó a

127
189

partir de *N,N*-dimetil-formamida/agua, para proporcionar la 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un sólido grisáceo (0.087 gramos, 79 por ciento): p.f. 224-225°C (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.83 (br, 1H), 9.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 393.8 (*M* + 1).

EJEMPLO 8.1

10 **Síntesis de 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida**

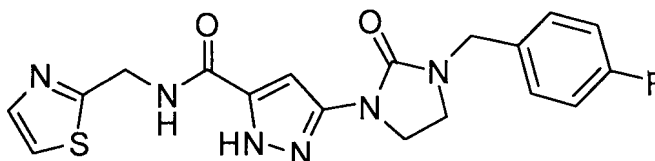


15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la piridin-2-il-metanamina con el clorhidrato de (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metanamina, para reaccionar con el ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido grisáceo en un 49 por ciento de rendimiento: p.f. 244-245°C (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (br s, 1H), 8.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.80-3.74 (m, 5H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 397.8 (*M* + 1).

20

EJEMPLO 8.2

Síntesis de 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

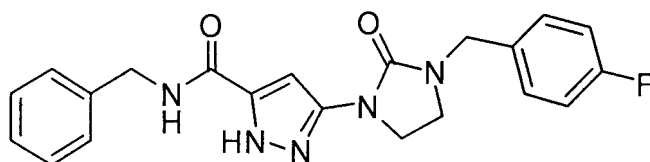


25

Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la piridin-2-il-metanamina con el clorhidrato de tiazol-2-il-metanamina, para reaccionar con el ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco en un 76 por ciento de rendimiento: p.f. 272-274°C (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 400.9 (*M* + 1).

EJEMPLO 8.3

Síntesis de *N*-bencil-3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

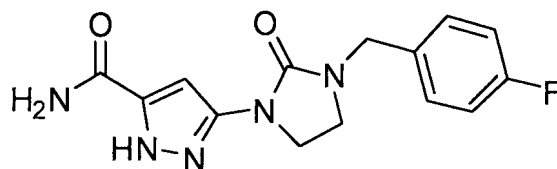


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la piridin-2-il-metanamina con bencil-amina, para reaccionar con el ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco en un 66 por ciento de rendimiento: p.f. 262-263°C (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36-7.15 (m, 10H), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 399.8 (*M* + 1).

EJEMPLO 8.4

Síntesis de 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

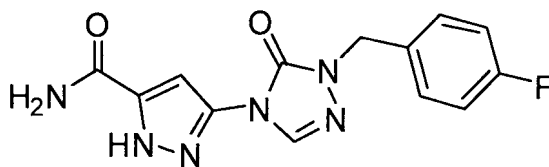
1200
1800



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la piridin-2-il-metanamina con cloruro de amonio, para reaccionar con el ácido 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido grisáceo en un 61 por ciento de rendimiento: p.f. 256-258°C (N,N-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 303.8 (*M* + 1).

EJEMPLO 8.5

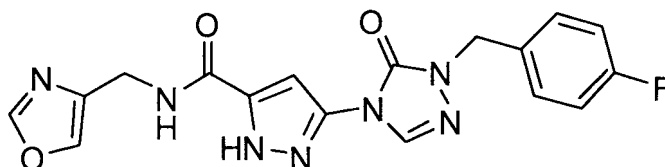
Síntesis de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la piridin-2-il-metanamina con cloruro de amonio, para reaccionar con el ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco en un 40 por ciento de rendimiento: p.f. > 270°C (N,N-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.96 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 302.9 (*M* + 1).

EJEMPLO 8.6

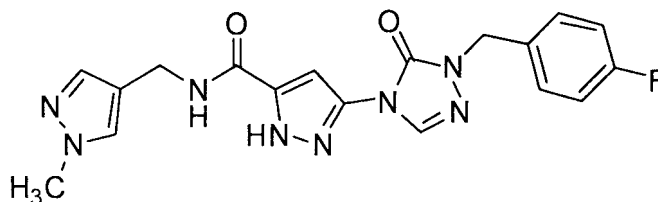
Síntesis de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-N-(oxazol-4-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8,
 5 haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la piridin-2-il-
 metanamina con el clorhidrato de oxazol-4-il-metanamina, para
 reaccionar con el ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-
 4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el
 compuesto del título como un sólido blanco en un 66 por ciento de
 10 rendimiento: p.f. 267-268°C (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN
 (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.80 (s, 1H), 9.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44
 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.22-7.16 (m,
 2H), 4.96 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 383.8 (*M* +
 1).

EJEMPLO 8.7

Síntesis de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)- *N*-((3-metil-1H-pirazol-5-il)-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida



15

20

25

Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8,
 haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la piridin-2-il-
 metanamina con la (1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanamina, para
 reaccionar con el ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-
 4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el
 compuesto del título como un sólido blanco en un 53 por ciento de
 rendimiento: p.f. 239-241°C (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ¹H RMN
 (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77 (s, 1H), 9.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44
 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.95 (s,

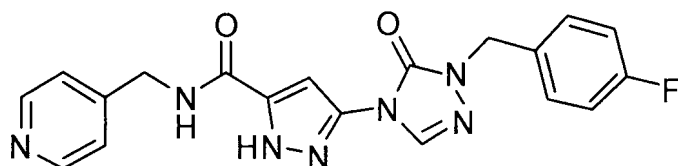
2H), 4.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); MS (ES+) m/z 396.9 ($M + 1$).

EJEMPLO 8.8

Síntesis de 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-

5

***N*-(piridin-4-il-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida**



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8, haciendo las variaciones requeridas para reemplazar la piridin-2-il-metanamina con la piridin-4-il-metanamina, para reaccionar con el ácido 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco en un 77 por ciento de rendimiento: p.f. 262-263°C (*N,N*-dimetil-formamida/agua); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.86 (br s, 1H), 9.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.53-8.51 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 393.8 ($M + 1$).

15

EJEMPLO 9

Medición de la actividad inhibidora de la estearoil-CoA-desaturasa de un compuesto de prueba utilizando microsomas de hígado de ratón

20 La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de la estearoil-CoA-desaturasa se llevó a cabo fácilmente utilizando el procedimiento de ensayo microsomal de estearoil-CoA-desaturasa descrito en Shanklin J. y Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* (1991), Volumen 88, páginas 2510-2514.

25

Preparación de microsomas de hígado de ratón:

Los ratones exógamos ICR machos, con una dieta alta en carbohidratos y baja en grasa, bajo anestesia ligera con halotano (al 15 por ciento en aceite mineral) se sacrifican mediante exsanguinación durante los períodos de alta actividad enzimática.

5 Los hígados se enjuagan inmediatamente con una solución fría de NaCl al 0.9 por ciento, se pesan y se pican con tijeras. Todos los procedimientos se llevan a cabo a 4°C a menos que se especifique de otra manera. Los hígados se homogeneizan en una solución (1/3 en peso/volumen) que contiene sacarosa 0.25 M, regulador de

10 fosfato de potasio 62 mM (pH de 7.0), KCl 0.15 M, N-acetil-cisteína 15 mM, MgCl₂ 5 mM, y EDTA 0.1 mM utilizando 4 émbolos de un homogeneizador de tejido Potter-Elvehjem. El homogenado se centrifuga a 10,400 x g durante 20 minutos para eliminar las mitocondrias y los desechos 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 minutos. El gránulo microsomal se vuelve a suspender suavemente en la misma solución de homogeneización con un homogeneizador de vidrio/teflón pequeño, y se almacena a -70°C. La ausencia de contaminación mitocondrial se evalúa enzimáticamente. La concentración de proteína se mide utilizando albúmina de suero

15 bovino como el estándar.

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

20 Se mide la actividad de desaturasa como la liberación de 3H₂O a partir de [9,10-³H]estearoil-CoA. Las reacciones de acuerdo con las condiciones puntuales del ensayo son como sigue: 2 microlitros de estearoil-CoA 1.5 mM, 0.25 microlitros de 1 mCi/mL de ³H-estearoil-CoA, 10 microlitros de NADH 20 mM, 36.75 microlitros de regulador de PK 0.1 M (K₂HPO₄/NaH₂PO₄, pH de 7.2). Se agrega la solución del

25 compuesto de prueba o de control en un volumen de 1 microlitro. Las

reacciones se inician mediante la adición de 50 microlitros de microsomas (1.25 miligramos/mililitro). Las placas se mezclan y, después de 15 minutos de incubación sobre un bloque de calentamiento (25°C), las reacciones se detienen mediante la adición de 10 microlitros de PCA al 60 por ciento. Entonces se transfiere una alícuota de 100 microlitros a una placa de filtro previamente tratada con carbón, y la placa se centrifuga a 4,000 revoluciones por minuto durante 1 minuto. El flujo atravesado que contiene la ³H₂O liberada por la reacción de desaturación de SCD1 se agrega al fluido de cintilación, y se mide la radioactividad en un Packard TopCount. Los datos se analizan para identificar la IC₅₀ para los compuestos de prueba y los compuestos de referencia.

Los compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de SCD cuando se probaron en este ensayo. La actividad se definió en términos del porcentaje de la actividad enzimática de la estearoil-CoA-desaturasa restante en la concentración deseada del compuesto de prueba o como la concentración IC₅₀. La IC₅₀ (afinidad) de los compuestos de ejemplo hacia la estearoil-CoA-desaturasa está comprendida entre alrededor de 20 µM y 0.0001 µM o entre alrededor de 5 µM y 0.0001 µM o entre alrededor de 1 µM y 0.0001 µM.

La siguiente Tabla proporciona los datos que ejemplifican los compuestos representativos y sus datos de IC₅₀ microsomal (µM).

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ Microsomal (µM)
1	<i>N</i> -(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.008

5

10

15

20

25

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ Microsomal (μM)
2	3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -(piridin-3-il-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida	0.007
2.1	<i>N</i> -bencil-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.006
2.2	3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.385
3	3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)- <i>N</i> -(piridin-2-il-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.045
4	3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)- <i>N</i> -((5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.088
5	3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)- <i>N</i> -((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.037
6	3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)- <i>N</i> -(piridin-3-il-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.003
7	3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -((5-metil-	0.022

131
RGS

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ Microsomal (µM)
5	isoxazol-3-il)-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	
	8 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -(piridin-2-il-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.023
10	8.1 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)- <i>N</i> -((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.122
	8.2 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)- <i>N</i> -(tiazol-2-il-metil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.008
15	8.3 <i>N</i> -bencil-3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.011
	8.4 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.368
20	8.5 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4(5 <i>H</i>)-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	0.488

Ejemplo	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ Microsomal (µM)
8.6	3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-N-(oxazol-4-il-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida	0.165
8.7	3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-N-((3-metil-1H-pirazol-5-il)-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida	0.147
8.8	3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)-N-(piridin-4-il-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida	0.065

Los expertos en la materia están conscientes de una variedad de modificaciones a este ensayo que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de la estearoil-CoA-desaturasa en microsomas o en células mediante los compuestos de prueba.

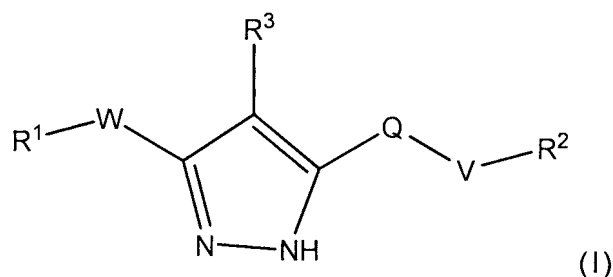
A partir de lo anterior, se apreciará que, aunque se han descrito las modalidades específicas de la invención en la presente para propósitos de ilustración, se pueden hacer diferentes modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. De conformidad con lo anterior, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

132
A/1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

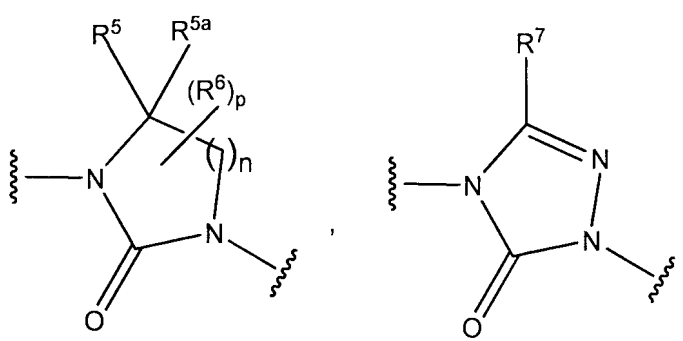
5



en donde:

Q es:

10



W es $-N(R^8)C(O)-$, $-C(O)N(R^8)-$, alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, alquinileno de 2 a 6 átomos de carbono, o un enlace directo;

V se selecciona a partir de un alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

15

n es 1, 2, ó 3;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

20

R^1 es hidrógeno, un alquilo de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de

25

carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
5 opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^2 es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2
10 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, en el entendido de que $V-R^2$ no es quinolin-4-il-metilo cuando R^1 es un alquilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
15 alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de
20 carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometoxilo, ciano, hidroxilo, o $-N(R^8)_2$;

25 R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente a partir de

133
192

hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y arilo de 6 a 10 átomos de carbono; 5

o R^5 y R^{5a} están juntos para formar un grupo oxo ($=O$), o para formar un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^6 , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono- $N(R^8)C(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OC(O)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^8)R^{12}$, $-S(O)_tR^{12}$, $-N(R^8)S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-OS(O)_2N(R^8)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$, $-N(R^8)-((R^{8a})N=)CR^{12}$, y $-C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$; 10

o R^5 y R^6 sobre los átomos de carbono adyacentes, forman juntos un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; 15

R^7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo; 20

R^8 , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de 25

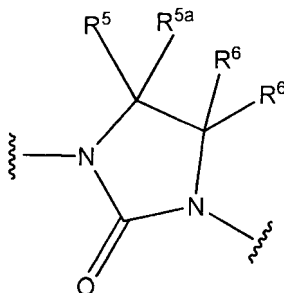
carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, y aralquilo; y

R^{8a} , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y ciano;

R^{12} , por cada presentación, se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo, aralquioxilo, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

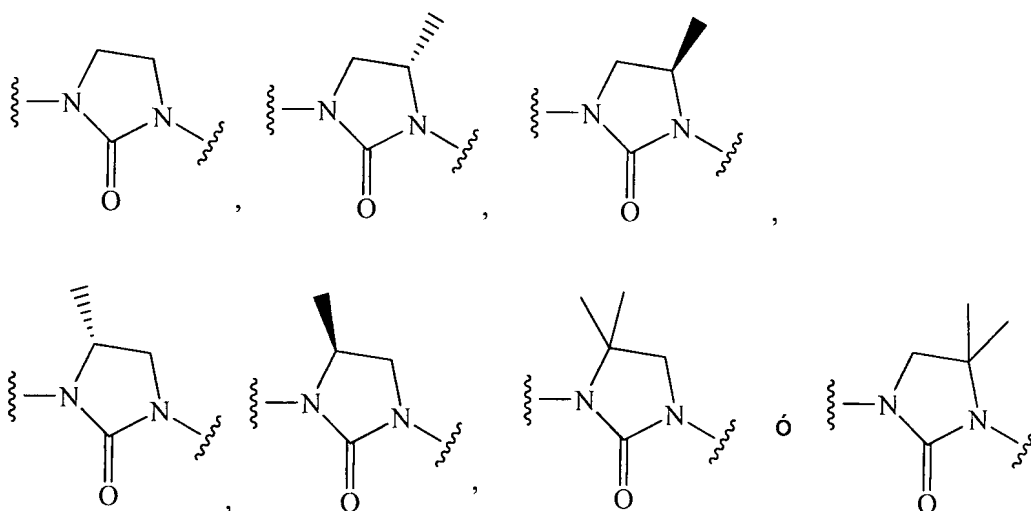
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es:



3. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del

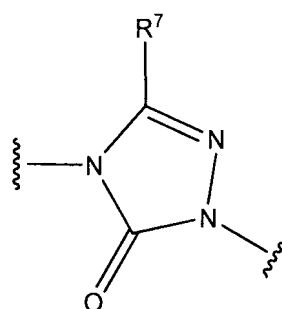
mismo, de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Q es:



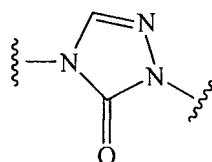
5

10

4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es:



5. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Q es:



15

20

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde W es $-N(R^8)C(O)-$, y R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido.

25

7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el grupo arilo o

heteroarilo del arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono está opcionalmente

5 sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de

10 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente

15 hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de

20 carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o de alquenileno de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6

25 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

8. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde W es un enlace directo, y R^1 es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido.

9. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el grupo arilo o heteroarilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

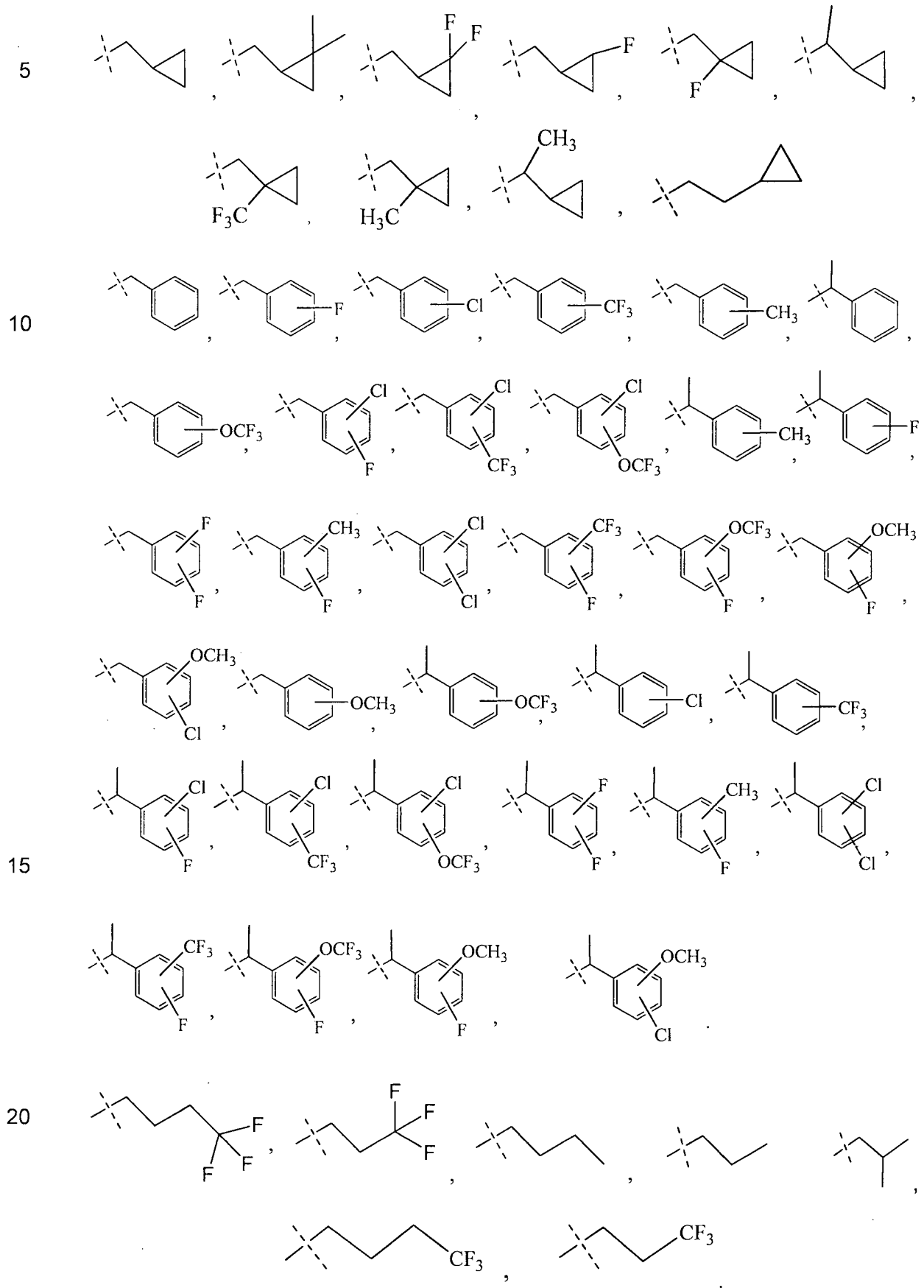
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 es hidroxilo, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido.

11. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el grupo arilo del aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 2 a 6 átomos de carbono,

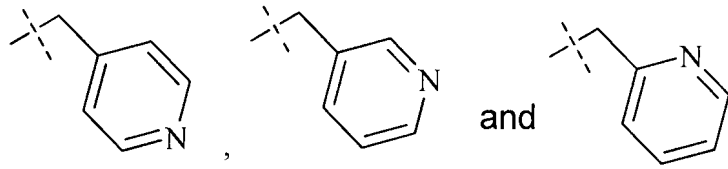
alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

12. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde V-R² se selecciona a partir del grupo que consiste en:



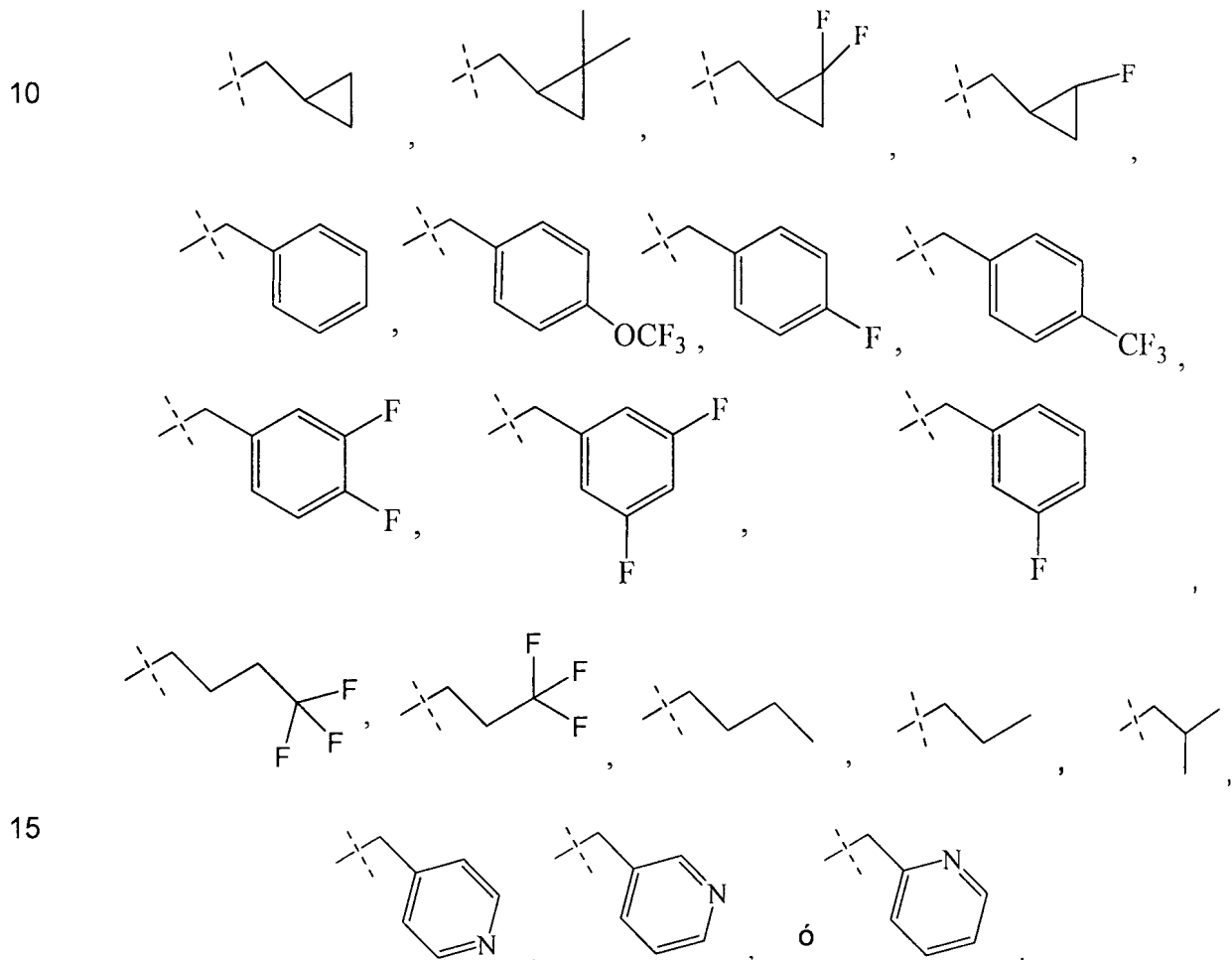
y

137
AFC

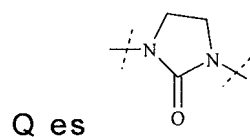


13. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

-V-R² es:



14. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:



W es -N(R⁸)C(O)-;

V es un alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, un

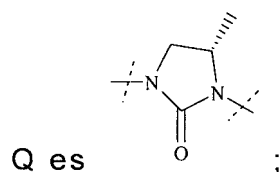
arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalkilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalkilo de 3 a 7 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^2 es hidroxilo, alkilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalkilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno; y

R^8 es hidrógeno o alkilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:



W es $-N(R^8)C(O)-$;

V es un alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono;

R^1 es hidrógeno, un aralkilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^2 es alkilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalkilo de 3 a 7 átomos de carbono

opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno; y

5 R^8 es hidrógeno.

16. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:



W es $-N(R^8)C(O)-$ o un enlace directo;

V es un alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 2 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

20 R^2 es un alquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

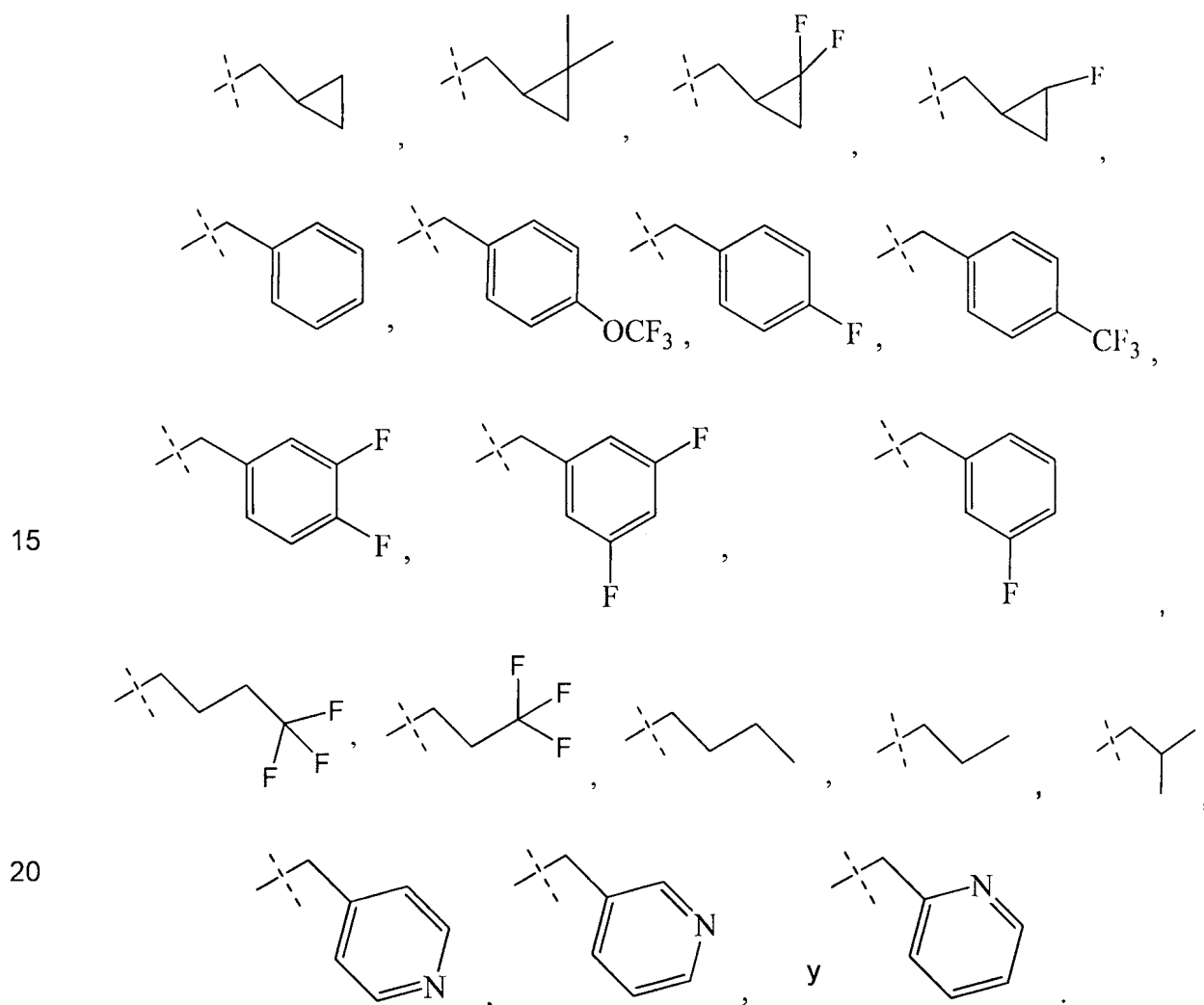
25 R^3 es hidrógeno; y

R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

17. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14, 15, y 16, en donde cada porción de arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo de un grupo R^1 o R^2 está independientemente sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})-(S(O)_tR^{16})$, $-R^{15}-SR^{16}$, $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$, y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, en donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o de alquenileno de 1 a 6 átomos de carbono recta o ramificada; y cada R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6

átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 2 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono-alquilo; y en donde cada t es de 1 a 2.

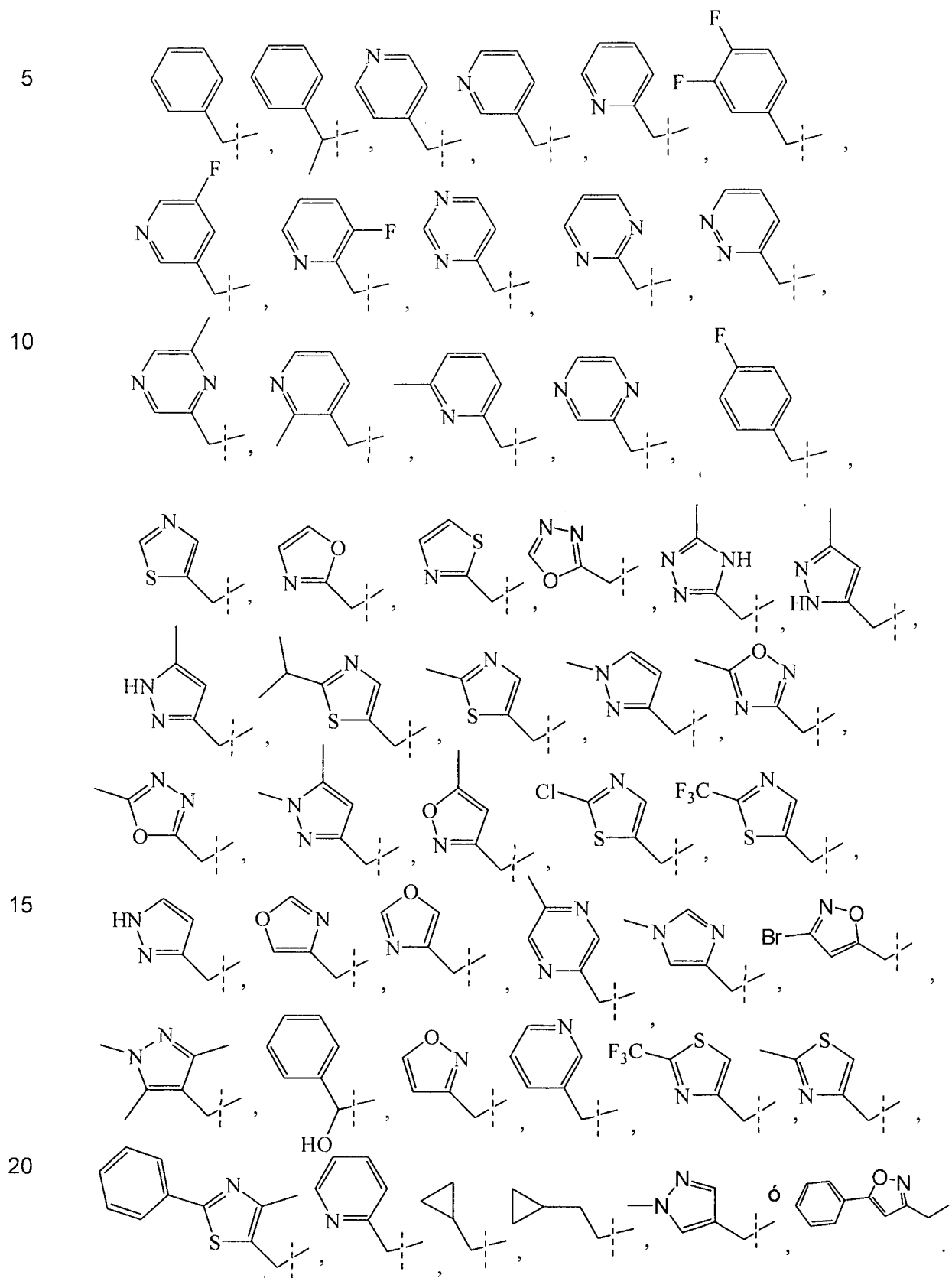
18. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde $-V-R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste en:



19. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

W es $-N(R^8)C(O)-$, y

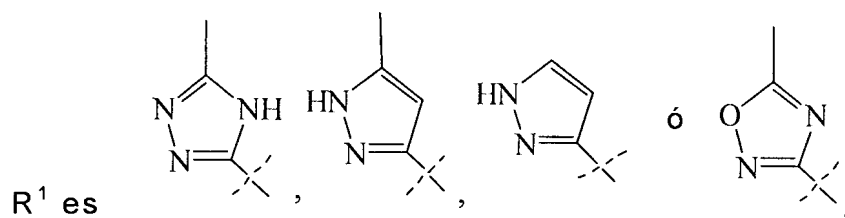
R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,



20. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

140
 1999

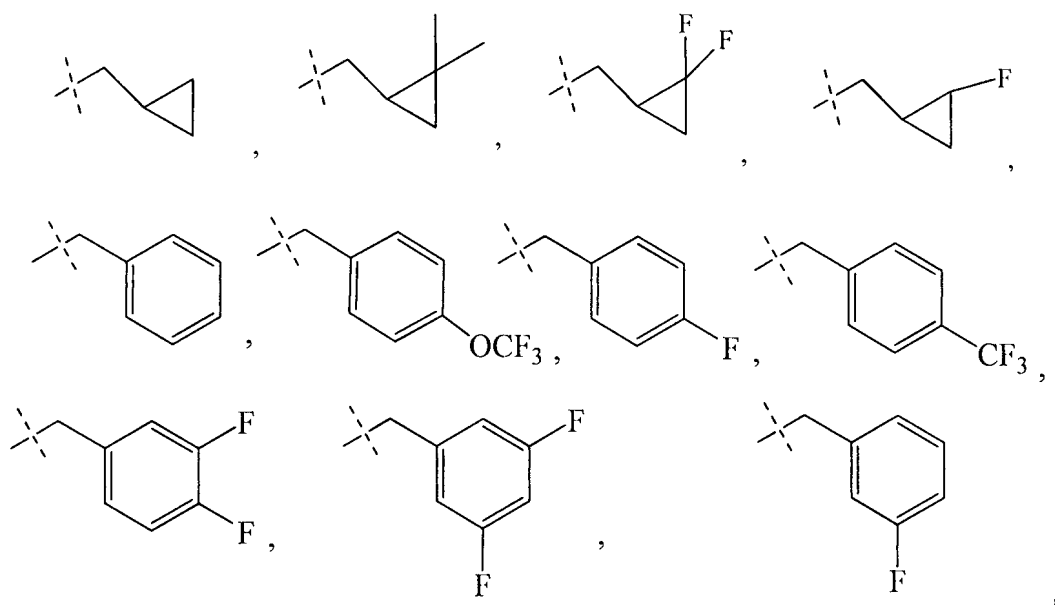
W es un enlace directo, y



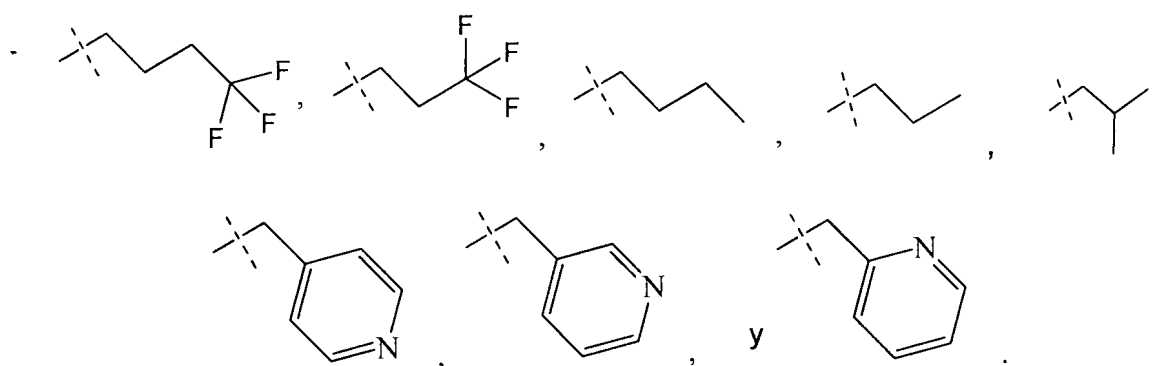
5

21. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, en donde -V-R² se selecciona a partir del grupo que consiste en:

10



15



20

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

N-(3,4-difluoro-bencil)-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-

25

- (piridin-3-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
N-bencil-3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-
 5 metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 10 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(oxazol-4-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-((3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-4-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 15 *N*-bencil-3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 20 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(3-(4-fluoro-bencil)-2-oxo-imidazolidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-1*H*-
 25 pirazol-5-carboxamida, y

3-(1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-il)-*N*-
((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

23. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

5 el compuesto de la fórmula (I), o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 22, y

un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un método para inhibir la actividad de la estearoil-CoA-
10 desaturasa (hSCD), el cual comprende:

poner en contacto una fuente de hSCD con el compuesto
de la fórmula (I), o con una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

25. Un método para el tratamiento de una enfermedad o
condición mediada por la estearoil-CoA-desaturasa (SCD) en un
mamífero, el cual comprende:

administrar al mamífero que lo necesite, una cantidad
terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), o de una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

15 26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde
la enfermedad o condición es síndrome metabólico, Síndrome X,
diabetes, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, lesión por
reperfusión, restenosis angioplásica, trombosis, disminución en la
tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina,
20 diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos
del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal, o
enfermedades relacionadas con leptina.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde
el síndrome metabólico es dislipidemia, obesidad, resistencia a la
25 insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, o hiper-

coagulabilidad.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el trastorno de peso corporal es obesidad, sobrepeso, caquexia o anorexia.

5 29. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la enfermedad o condición es un trastorno de la piel.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el trastorno de la piel es eczema, acné, soriasis, o formación o prevención de cicatrización queloide.

10 31. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, un derivado o mimético de insulina; un secretagogo de insulina; un ligando de receptor insulínico de sulfonil-urea; un ligando de PPAR; un sensibilizante a la insulina; biguanida; un inhibidor de alfa-glucosidasa; GLP-1, un análogo o mimético de GLP-1; un inhibidor de DPPIV; un inhibidor de HMG-CoA-reductasa; un inhibidor de sintasa de escualeno; un ligando FXR o LXR; colestiramina; un
15 fibrato; ácido nicotínico; o aspirina.

20 32. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por la inhibición de la esteroil-CoA-desaturasa.

25 33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o condición es síndrome metabólico, Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, lesión por reperfusión, restenosis angioplástica, trombosis, disminución en la

142
204

tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal, pérdida de peso, índice de masa corporal, o enfermedades relacionadas con leptina.

5 34. El uso de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el síndrome metabólico es dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, o hipercoagulabilidad.

10 35. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el trastorno de peso corporal es obesidad, sobrepeso, caquexia o anorexia.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o condición es un trastorno de la piel.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el trastorno de la piel es eczema, acné, soriasis, o formación o prevención de cicatrización queloide.

38. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, para utilizarse como un medicamento.

15 39. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 ó 31, para utilizarse como un medicamento.

20 40. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 23 ó 31, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición en un sujeto, mediada por la inhibición de la estearoil-CoA-desaturasa.

RESUMEN

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que modulan la actividad de la esteroil-CoA-desaturasa. También se abarcan los métodos para utilizar estos derivados con el fin de modular la actividad de la esteroil-CoA-desaturasa, y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos derivados.

* * * * *

10

15

20

25

143

B2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53668-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/064672	International filing date (day/month/year) 01/10/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/10/2009
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/064672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D403/04	C07D403/14 C07D413/14 C07D417/14 A61K31/427
	A61P3/04	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/024390 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; XENON PHARMACEUTICALS INC) 28 February 2008 (2008-02-28) claim 1	1-40
Y	WO 2009/103739 A1 (NOVARTIS AG [CH]; XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; CHOWDHURY SULTAN [CA] 27 August 2009 (2009-08-27) claim 1	1-40
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
G document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 November 2010		30/11/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/064672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008024390 A2	28-02-2008	AU 2007288245 A1	28-02-2008
		CA 2661017 A1	28-02-2008
		CN 101506203 A	12-08-2009
		EP 2086970 A2	12-08-2009
		JP 2010501567 T	21-01-2010
		KR 20090040478 A	24-04-2009
		RU 2009110254 A	27-09-2010
		US 2010239520 A1	23-09-2010
WO 2009103739 A1	27-08-2009	AR 070429 A1	07-04-2010
		AU 2009216769 A1	27-08-2009
		CA 2715947 A1	27-08-2009
		EC SP100411 A	30-09-2010
		EP 2245029 A1	03-11-2010
		PE 14732009 A1	23-10-2009
		US 2009264444 A1	22-10-2009



No. 12-056222- -00000-0000

Fecha: 2012-04-03 16:56:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐