



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DF

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

06-7718

54 TITULO "DECIVADOS DE LA PIPERAZINA Y SU USO COMO AGENTES
TERAPÉUTICOS"

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/00, A61K 31/53, A61K 31/12
A61P 31/06

71 SOLICITANTE XENON PHARMACEUTICALS INC

DOMICILIO BRITISH COLUMBIA CANADA

74 APODERADO ALVARO ORDEA ORDONEZ
TP 20 281

22 BOGOTA, D.C., ENERO 27, 2006

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06007710 00000000

Folios: 139

Fecha (MM): 2006-01-27 17:05:30

ción

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

2006-02-28

① SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.② SOLICITANTE
(71)

Nombre: XENON PHARMACEUTICALS INC.

Dirección: 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia, V5G 4W8,
Canadá

Nacionalidad o Domicilio: CANADIENSE

Lugar de Constitución: British Columbia, Canadá

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③ REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: patenta bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366

TP 20.281

④ INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: SVIRIDOV, Serguei; KODUMURU, Vishnumurthy; LIU, Shifeng; ABREO, Melwyn; WINTHER, Michael,
D.; GSCHWEND, Heinz, W.; KAMBOJ, Rajender; SUN, Shaoyi; HOLLADAY, Mark, W.; LI, Wenbao and
TU, Chi.Dirección: 1904-5885 Olive Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 4N8 Canadá; 211-6577 Royal Oak Avenue,
Burnaby, British Columbia V5H 3P3 Canadá; 15-2615 Fortress Drive, Port Coquitlam, British Columbia
V3C 6B8 Canadá; 3373 Armagosa Way, Jamul, California 91932 Estados Unidos de América; 1935 West 14th
Avenue, Vancouver, British Columbia V6J 2K1, Canadá; 161 Meadowcroft Way, Santa Rosa, California
95403 Estados Unidos de América; 5809 Sperling Avenue, Burnaby, British Columbia V5E 2T6 Canadá;
#407-1029 East Broadway, Vancouver, British Columbia V5T 1Y8, Canadá; 11371 Woodcraft Way, San
Diego, California 92131 Estados Unidos de América; 11674 Castile Way, San Diego, California 92128,
Estados Unidos de América; 5269 Quaker Hill Lane, San Diego, California 92130 Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: CANADIENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; ESTADOUNIDENSE; CANADIENSE;
ESTADOUNIDENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; ESTADOUNIDENSE; CHINO;
ESTADOUNIDENSE.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/024658

Fecha Julio 29, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/011657 A2

Fecha Febrero 10, 2005

⑥ Título (54) DERIVADOS DE LA PIPERAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 31/00, A61K 31/53, A61K 31/496, A61P 3/06.

⑧ Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒

N

☐

60/491,095

Julio 30, 2003

US

⑨ Comprobante de pago No. 05-43,221 Y 05-77,800

Fecha 14-JUN-05 Y 07-OCT-05

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

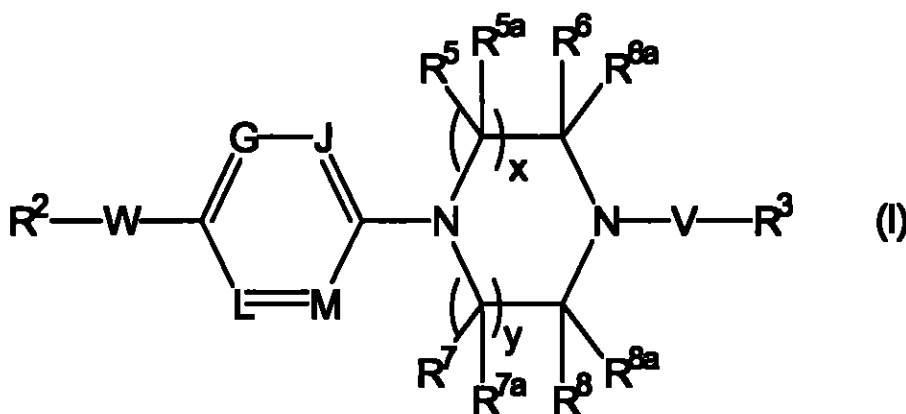
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ 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: Documento con corrección dirección Inventor WINTHER, Michael, D.; Copia Búsqueda y opinión escrita.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

[Signature]
C.C. 79.143.366 de
Usaquén

T.P. 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 500176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06087718 00000000 Folio: 199
Fecha (AMD): 2006-01-27 17:05:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 43,221
FECHA : JUNIO 14 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28104071	14/06/2005	139,191,009.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7067
000084 4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 86087716 00000000 Folios: 139
Fecha (AND): 2006-01-27 17:05:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 8820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 5 - 77,800
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2005

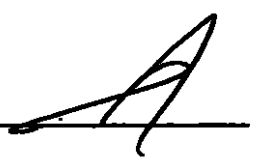
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36864753	07/10/2005	99,278,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	20,000.00
		TOTAL :	20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



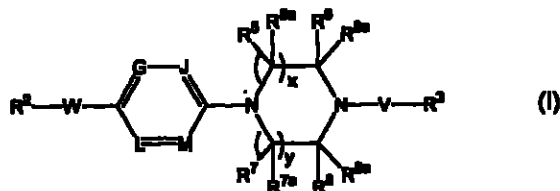
(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/011657 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00 TU, Chl [US/US]; 5269 Quaker Hill Lane, San Diego, California 92130 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2004/024658 (74) Agents: ROTH, Carol, J. et al.; Seed Intellectual Property Law Group PLLC, Suite 6300, 701 Fifth Avenue, Seattle, Washington 98104-7092 (US).
- (22) International Filing Date: 29 July 2004 (29.07.2004)
- (25) Filing Language: English (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Date: 60/491,095 30 July 2003 (30.07.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): XENON PHARMACEUTICALS INC. [CA/CA]; 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8 (CA).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SVIRIDOV, Serguei [CA/CA]; 1904-5885 Olive Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 4N8 (CA). KODUMURI, Vishnu-murthy [CA/CA]; 211-6577 Royal Oak Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 3P3 (CA). LIU, Shifang [CA/CA]; 15-2615 Fortress Drive, Port Coquitlam, British Columbia V3C 6E8 (CA). ABREO, Melwyn [US/US]; 3373 Ar-magosa Way, Jamn, California 91932 (US). WINTHER, Michael D. [CA/CA]; 1935 West 4th Avenue, Vancouver, British Columbia V6J 2K1 (CA). GSCHWEND, Helmut W. [US/US]; 161 Meadowcroft Way, Santa Rosa, California 95403 (US). KAMBOJ, Rajender [CA/CA]; 5809 Sperling Avenue, Burnaby, British Columbia V5B 2T6 (CA). SUN, Shaoyi [CA/CA]; #407-1029 East Broadway, Vancouver, British Columbia V5T 1Y8 (CA). HOLLA-DAY, Mark, W. [US/US]; 11371 Woodcraft Way, San Diego, California 92131 (US). LI, Wenbao [CN/US]; 11674 Castle Way, San Diego, California 92128 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, IJ, MC, NI, PL, PT, RO, SR, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS THERAPEUTIC AGENTS



(57) Abstract: Methods of treating an SCD-mediated disease or condition in a mammal, preferably a human, are disclosed, wherein the methods comprise administering to a mammal in need thereof a compound of formula (I): where G, J, L, M, x, y, W, V, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R8a, R9, R9a, R10, R10a, R11 and R11a are defined herein. Pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I) are also disclosed.

PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS THERAPEUTIC AGENTS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates generally to the field of inhibitors of stearoyl-CoA desaturase, such as piperazine derivatives, and uses for such compounds in treating
5 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 and the like.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Acyl desaturase enzymes catalyze the formation of double bonds in fatty acids derived from either dietary sources or *de novo* synthesis in the liver. Mammals synthesize at least three fatty acid desaturases of differing chain length specificity that catalyze the addition of double bonds at the delta-9, delta-6, and delta-5 positions. Stearoyl-CoA desaturases (SCDs) introduce a double bond in the C9-C10 position of
15 saturated fatty acids. The preferred substrates are palmitoyl-CoA (16:0) and stearoyl-CoA (18:0), which are converted to palmitoleoyl-CoA (16:1) and oleoyl-CoA (18:1), respectively. The resulting mono-unsaturated fatty acids are substrates for incorporation into phospholipids, triglycerides, and cholesteryl esters.

A number of mammalian SCD genes have been cloned. For example, two
20 genes have been cloned from rat (SCD1, SCD2) and four SCD genes have been isolated from mouse (SCD1, 2, 3, and 4). While the basic biochemical role of SCD has been known in rats and mice since the 1970's (Jeffcoat, R. *et al.*, *Elsevier Science* (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, R.J, *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), it has only recently been directly implicated in human disease processes.

25 A single SCD gene, SCD1, has been characterized in humans. SCD1 is described in Brownlie *et al*, PCT published patent application, WO 01/62854, the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety. A second human SCD isoform has recently been identified, and because it bears little sequence homology to alternate mouse or rat isoforms it has been named human SCD5 or
30 hSCD5 (PCT published patent application, WO 02/26944, incorporated herein by reference in its entirety).

To date, no small-molecule, drug-like compounds are known that specifically inhibit or modulate SCD activity. Certain long-chain hydrocarbons have been used

historically to study SCD activity. Known examples include thia-fatty acids, cyclopropenoid fatty acids, and certain conjugated linoleic acid isomers. Specifically, *cis*-12, *trans*-10 conjugated linoleic acid is believed to inhibit SCD enzyme activity and reduce the abundance of SCD1 mRNA while *cis*-9, *trans*-11 conjugated linoleic acid
5 does not. Cyclopropenoid fatty acids, such as those found in sterula and cotton seeds, are also known to inhibit SCD activity. For example, sterculic acid (8-(2-octylcyclopropenyl)octanoic acid) and malvalic acid (7-(2-octylcyclopropenyl)heptanoic acid) are C18 and C16 derivatives of sterculoyl and malvaloyl fatty acids, respectively, having cyclopropene rings at their C9-C10 position. These agents are believed to
10 inhibit SCD enzymatic activity by direct interaction with the enzyme, thus inhibiting delta-9 desaturation. Other agents that may inhibit SCD activity include thia-fatty acids, such as 9-thiastearic acid (also called 8-nonylthiooctanoic acid) and other fatty acids with a sulfoxy moiety.

These known modulators of delta-9 desaturase activity are not useful for
15 treating the diseases and disorders linked to SCD1 biological activity. None of the known SCD inhibitor compounds are selective for SCD or delta-9 desaturases, as they also inhibit other desaturases and enzymes. The thia-fatty acids, conjugated linoleic acids and cyclopropene fatty acids (malvalic acid and sterculic acid) are neither useful at reasonable physiological doses, nor are they specific inhibitors of SCD1 biological
20 activity, rather they demonstrate cross inhibition of other desaturases, in particular the delta-5 and delta-6 desaturases by the cyclopropene fatty acids.

The absence of small molecule inhibitors of SCD enzyme activity is a major scientific and medical disappointment because evidence is now compelling that SCD activity is directly implicated in common human disease processes: See e.g., Attie,
25 A.D. *et al.*, "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. *et al.*, "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. *et al.*, "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", *Proc.*
30 *Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

The present invention solves this problem by presenting new classes of compounds that are useful in modulating 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,
35 especially diseases related to elevated lipid levels, cardiovascular disease, diabetes,

obesity, metabolic syndrome and the like.

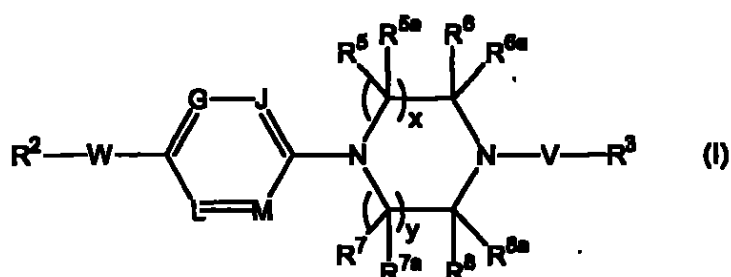
Related Literature

PCT Published Patent Applications, WO 03/075929, WO 03/076400 and WO 03/076401, disclose compounds having histone deacetylase inhibiting enzymatic activity.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides piperazine 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.

Accordingly, in one aspect, the invention provides methods of inhibiting human stearyl-CoA desaturase (hSCD) activity comprising contacting a source of hSCD with a compound of formula (I):



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ or $-N(R^1)C(O)O-$;

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

G, J, L and M are each independently selected from $-N=$ or $-C(R^4)=$; provided that at least two of G, J, L and M are $-N=$, and provided that when G and J are both $-C(R^4)=$, L and M can not both be $-N=$, and when L and M are both $-C(R^4)=$, G and J can not both be $-N=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl and C_7-C_{18} aralkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl,

C₄-C₁₂cycloalkylalkyl, aryl, C₇-C₁₀aralkyl, C₃-C₁₂heterocyclyl, C₃-C₁₂heterocyclylalkyl, C₁-C₁₂heteroaryl, and C₃-C₁₂heteroarylalkyl;

5 or R² is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R³ is selected from the group consisting of C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂hydroxyalkyl, C₂-C₁₂hydroxyalkenyl, C₂-C₁₂alkoxyalkyl, C₃-C₁₂cycloalkyl, C₄-C₁₂cycloalkylalkyl, aryl, C₇-C₁₀aralkyl, C₃-C₁₂heterocyclyl, C₃-C₁₂heterocyclylalkyl, C₁-C₁₂heteroaryl and C₃-C₁₂heteroarylalkyl;

10 or R³ is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

each R⁴ is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or -N(R⁵)₂;

15 each R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C₁-C₃alkyl;

or R⁵ and R^{5a} together, or R⁶ and R^{6a} together, or R⁷ and R^{7a} together, or R⁸ and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, R⁶ and R^{6a} together or R⁸ and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C₁-C₃alkyl;

20 or one of R⁵, R^{5a}, R⁶, and R^{6a} together with one of R⁷, R^{7a}, R⁸ and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸, and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C₁-C₃alkyl;

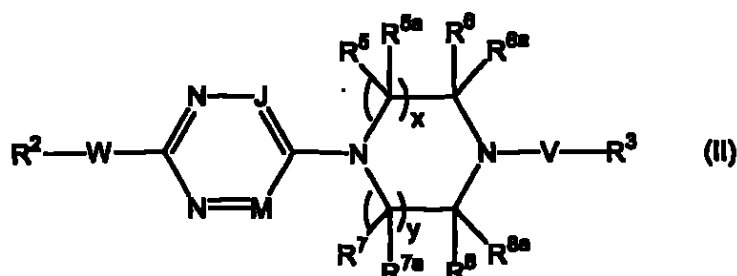
R¹⁰ is hydrogen or C₁-C₃alkyl; and

25 each R⁹ is independently selected from hydrogen or C₁-C₆alkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

30 In another aspect, the invention provides methods of treating a disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) in a mammal, wherein the method comprises administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as set forth above.

In another aspect, the invention provides compounds of formula (I) having the following formula (II):



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$,

5 $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2), $-N(R^1)S(O)_t-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ or $-N(R^1)C(O)O-$;

V is $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_t-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ or $-C(R^{10})H-$;

J and M are each independently selected from $-N=$ or $-C(R^4)=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen,

10 C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl and C_7-C_{19} aralkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl,

C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl,

C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{19} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl, and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;

15 or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl,

C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl,

20 C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{19} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;

or R^3 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are

independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

25 each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^8)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together, or R^6 and R^{6a} together, or R^7 and R^{7a} together, or R^8 and

30 R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, R^6 and R^{6a} together or

R^5 and R^{5a} together do not form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each

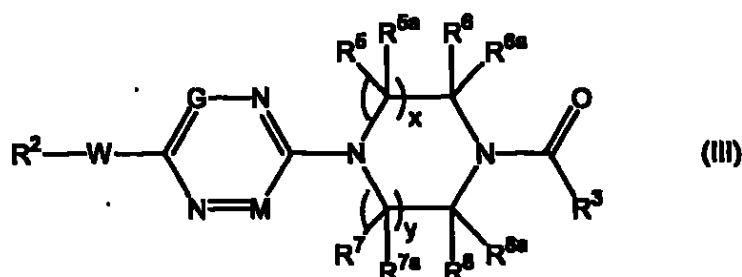
5 independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

10 In another aspect, the invention provides compounds of formula (I) having the following formula (III):



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

15 W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ or $-OC(O)N(R^1)-$;

G and M are each $-C(R^4)=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl and C_7 - C_{19} aralkyl;

20 R^2 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_3 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, C_7 - C_{19} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_2 - C_{12} heterocyclalkyl, C_1 - C_{12} heteroaryl and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and 25 heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 trihaloalkyl, C_1 - C_6 trihaloalkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroaryl/cycloalkyl, provided that R^3 is not

phenyl substituted with optionally substituted thienyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$;

5 each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together or R^7 and R^{7a} together form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

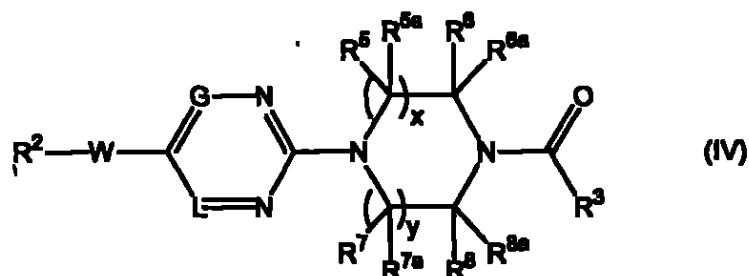
10 or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl;

15 a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

In another aspect, the invention provides compounds of formula (I) having the following formula (IV):



20 wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ or $-OC(O)N(R^1)-$;

G and L are each $-C(R^4)=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen,

25 C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl and C_7 - C_{16} aralkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_3 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, C_7 - C_{16} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_3 - C_{12} heterocyclialkyl, C_1 - C_{12} heteroaryl and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 trihaloalkyl, C_1 - C_6 trihaloalkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl; provided that R^3 is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together or R^7 and R^{7a} together form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

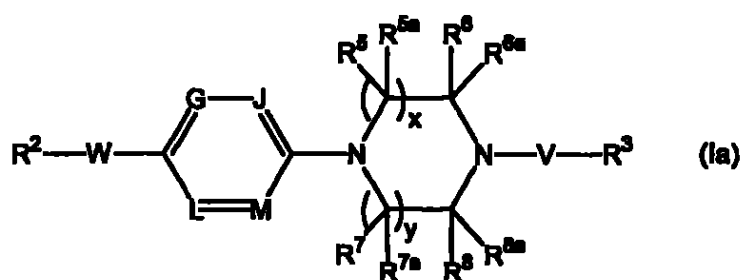
or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

In another aspect, the invention provides compounds of formula (I) having the following formula (Ia):



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2), $-N(R^1)S(O)_t-$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ or $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

V is $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ or $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)-$;

G, J, L and M are each independently selected from $-\text{N}=$ or $-\text{C}(\text{R}^4)=$; provided that at least two of G, J, L and M are $-\text{N}=$, and provided that when G and J are both $-\text{C}(\text{R}^4)=$, L and M can not both be $-\text{N}=$, and when L and M are both $-\text{C}(\text{R}^4)=$, G and J can not both be $-\text{N}=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl and C_7 - C_{19} aralkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_2 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7 - C_{19} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_3 - C_{12} heterocyclylalkyl, C_1 - C_{12} heteroaryl, and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_2 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7 - C_{19} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_3 - C_{12} heterocyclylalkyl, C_1 - C_{12} heteroaryl and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

or R^3 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-\text{N}(\text{R}^5)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together, or R^6 and R^{6a} together, or R^7 and R^{7a} together, or R^8 and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is $-\text{C}(\text{O})-$, R^6 and R^{6a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable

salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug 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
5 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
10 resistance and obesity).

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
15 prophylactically effective amount of a 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 the compounds of the invention as set forth above, and pharmaceutically
20 acceptable excipients. In one embodiment, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound 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
25 patient. In an embodiment of such composition, the patient has an elevated lipid level, such as elevated plasma triglycerides or cholesterol, before administration of said compound 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
30 protecting a patient from developing, a disease or condition mediated by stearyl-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 that inhibits activity of SCD in a patient when administered thereto.

35 In another aspect, the invention provides methods for treating a range of

diseases involving lipid metabolism 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.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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, and C₄-C₁₂cycloalkylalkyl describes a cycloalkylalkyl group, as defined below, having a total of 4 to 12 carbon atoms. 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:

"Methoxy" refers to the -OCH₃ radical.

"Cyano" refers to the -CN radical.

"Nitro" refers to the -NO₂ radical.

"Trifluoromethyl" refers to the -CF₃ radical.

"Oxo" refers to the =O substituent.

"Thioxo" refers to the =S substituent.

"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 or one to six carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, an alkyl group may be optionally substituted by one of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkenyl, cyano, nitro, 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(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (where *t* is 1 to 2), -S(O)_tOR¹⁶ (where *t* is 1 to 2), -S(O)_tR¹⁶ (where *t* is 0 to 2), and -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (where *t* is 1 to 2) where each R¹⁴ is independently hydrogen,

alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl (optionally substituted with one or more halo groups), aralkyl, heterocyclyl, heterocylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and each R¹⁸ is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, and where each of the above

5 substituents is unsubstituted unless otherwise indicated.

"C₁-C₃alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing one to three carbon atoms. The C₁-C₃alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

10 "C₁-C₆alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing one to six carbon atoms. The C₁-C₆alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

"C₁-C₁₂alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing one to twelve carbon atoms. The C₁-C₁₂alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

15 "C₂-C₆alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing two to six carbon atoms. The C₂-C₆alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

"C₃-C₆alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing three to six carbon atoms. The C₃-C₆alkyl radical may be optionally substituted as defined for an

20 alkyl group.

"C₃-C₁₂alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing three to twelve carbon atoms. The C₃-C₁₂alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

25 "C₆-C₁₂alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing six to twelve carbon atoms. The C₆-C₁₂alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

"C₇-C₁₂alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing seven to twelve carbon atoms. The C₇-C₁₂alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

30 "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 one to eight carbon atoms and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., ethenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, and the like. Unless stated otherwise

35 specifically in the specification, an alkenyl group may be optionally substituted by one

of the following groups: alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, cyano, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{14})C(O)R^{18}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{18}$ (where t is 1 to 2), $-S(O)_tOR^{18}$ (where t is 1 to 2), $-S(O)_tR^{18}$ (where t is 0 to 2), and $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (where t is 1 to 2) where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and each R^{18} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, and where each of the above substituents is unsubstituted.

" C_3 - C_{12} alkenyl" refers to an alkenyl radical as defined above containing three to 12 carbon atoms. The C_3 - C_{12} alkenyl radical may be optionally substituted as defined for an alkenyl group.

" C_2 - C_{12} alkenyl" refers to an alkenyl radical as defined above containing two to 12 carbon atoms. The C_2 - C_{12} alkenyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkenyl group.

"Alkylene" and "alkylene chain" refer to a straight or branched divalent hydrocarbon chain, linking the rest of the molecule to a radical group, consisting solely of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to twelve carbon atoms, preferably having from one to eight carbons, e.g., methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, and the like. The alkylene chain may be attached to the rest of the molecule and to the radical group through one carbon within the chain or through any two carbons within the chain.

"Alkenylene" and "alkenylene chain" refer to a straight or branched divalent hydrocarbon chain linking the rest of the molecule to a radical group, consisting solely of carbon and hydrogen, containing at least one double bond and having from two to twelve carbon atoms, e.g., ethenylene, propenylene, *n*-butenylene, and the like. The alkenylene chain is attached to the rest of the molecule through a single bond and to the radical group through a double bond or a single bond. The points of attachment of the alkenylene chain to the rest of the molecule and to the radical group can be through one carbon or any two carbons within the chain.

"Alkylene bridge" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon bridge, linking two different carbons of the same ring structure, consisting solely of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to twelve carbon atoms, preferably having from one to eight carbons, e.g., methylene, ethylene, propylene,

n-butylene, and the like. The alkylene bridge may link any two carbons within the ring structure.

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

" C_1-C_6 alkoxy" refers to an alkoxy radical as defined above containing one to six carbon atoms. The alkyl part of the C_1-C_6 alkoxy radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_1-C_{12} alkoxy" refers to an alkoxy radical as defined above containing one to twelve carbon atoms. The alkyl part of the C_1-C_{12} alkoxy radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_3-C_{12} alkoxy" refers to an alkoxy radical as defined above containing three to twelve carbon atoms. The alkyl part of the C_3-C_{12} alkoxy radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Alkoxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_n-O-R_n$ where each R_n is independently an alkyl radical as defined above. The oxygen atom may be bonded to any carbon in either alkyl radical. Each alkyl part of the alkoxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_2-C_{12} alkoxyalkyl" refers to an alkoxyalkyl radical as defined above containing two to twelve carbon atoms. Each alkyl part of the C_2-C_{12} alkoxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_3 alkoxyalkyl" refers to an alkoxyalkyl radical as defined above containing three carbon atoms. Each alkyl part of the C_3 alkoxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_3-C_{12} alkoxyalkyl" refers to an alkoxyalkyl radical as defined above containing three to twelve carbon atoms. Each alkyl part of the C_3-C_{12} alkoxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Alkylsulfonyl" refers to a radical of the formula $-S(O)_2R_n$ where R_n is an alkyl group as defined above. The alkyl part of the alkylsulfonyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_1-C_6 alkylsulfonyl" refers to an alkylsulfonyl radical as defined above having one to six carbon atoms. The C_1-C_6 alkylsulfonyl group may be optionally substituted as defined above for an alkylsulfonyl group.

"Aryl" refers to aromatic monocyclic or multicyclic hydrocarbon ring system consisting only of hydrogen and carbon and containing from 6 to 19 carbon atoms,

preferably 6 to 10 carbon atoms, where the ring system may be partially or fully saturated. Aryl groups include, but are not limited to groups such as fluorenyl, phenyl and naphthyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "aryl" or the prefix "ar-" (such as in "aralkyl") is meant to include aryl radicals optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, cyano, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (where t is 1 to 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (where t is 1 to 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (where t is 0 to 2), and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (where t is 1 to 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 of the above substituents is unsubstituted.

"Aralkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is one or more aryl radicals as defined above, e.g., benzyl, diphenylmethyl and the like. The aryl part of the aralkyl radical may be optionally substituted as described above for an aryl group. The alkyl part of the aralkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_7-C_{12} aralkyl" refers to an aralkyl group as defined above containing seven to twelve carbon atoms. The aryl part of the C_7-C_{12} aralkyl radical may be optionally substituted as described above for an aryl group. The alkyl part of the C_7-C_{12} aralkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_7-C_{19} aralkyl" refers to an aralkyl group as defined above containing seven to nineteen carbon atoms. The aryl part of the C_7-C_{19} aralkyl radical may be optionally substituted as described above for an aryl group. The alkyl part of the C_7-C_{19} aralkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" $C_{13}-C_{19}$ aralkyl" refers to an aralkyl group as defined above containing thirteen to nineteen carbon atoms. The aryl part of the $C_{13}-C_{19}$ aralkyl radical may be optionally substituted as described above for an aryl group. The alkyl part of the $C_{13}-C_{19}$ aralkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Aralkenyl" refers to a radical of the formula $-R_cR_b$ where R_c is an alkenyl radical as defined above and R_b is one or more aryl radicals as defined above, which may be

optionally substituted as described above. The aryl part of the aralkenyl radical may be optionally substituted as described above for an aryl group. The alkenyl part of the aralkenyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkenyl group.

"Aryloxy" refers to a radical of the formula $-OR_6$ where R_6 is an aryl group as defined above. The aryl part of the aryloxy radical may be optionally substituted as defined above.

"Aryl- C_1 - C_6 alkyl" refers to a radical of the formula $-R_7-R_8$ where R_7 is an unbranched alkyl radical having one to six carbons and R_8 is an aryl group attached to the terminal carbon of the alkyl radical.

"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, and which is saturated or unsaturated and attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, decalyl and the like. Unless otherwise stated specifically in the specification, the term "cycloalkyl" is meant to include cycloalkyl radicals which are optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, cyano, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (where t is 1 to 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (where t is 1 to 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (where t is 0 to 2), and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (where t is 1 to 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 of the above substituents is unsubstituted.

" C_3 - C_6 cycloalkyl" refers to a cycloalkyl radical as defined above having three to six carbon atoms. The C_3 - C_6 cycloalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a cycloalkyl group.

" C_3 - C_{12} cycloalkyl" refers to a cycloalkyl radical as defined above having three to twelve carbon atoms. The C_3 - C_{12} cycloalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a cycloalkyl group.

"Cycloalkylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_9R_4$ where R_9 is an alkyl radical as defined above and R_4 is a cycloalkyl radical as defined above. The

cycloalkyl part of the cycloalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an cycloalkyl radical. The alkyl part of the cycloalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl radical.

"C₄-C₁₂cycloalkylalkyl" refers to a cycloalkylalkyl radical as defined above
 5 having four to twelve carbon atoms. The C₄-C₁₂cycloalkylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a cycloalkylalkyl group.

"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, e.g., trifluoromethyl, difluoromethyl,
 10 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 be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Haloalkenyl" refers to an alkenyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, e.g., 2-bromoethenyl, 3-bromoprop-1-
 15 enyl, and the like. The alkenyl part of the haloalkenyl radical may be optionally 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. For purposes of this invention, the
 20 heterocyclyl radical may be a monocyclic, bicyclic, tricyclic or tetracyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heterocyclyl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally quaternized; and the heterocyclyl radical may be partially or fully saturated. Examples of such heterocyclyl radicals include, but are not limited to, dioxolanyl,
 25 decahydroisoquinolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, triethienyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholyl, thiomorpholyl, 1-oxo-thiomorpholyl, and 1,1-dioxo-thiomorpholyl. Unless stated
 30 otherwise specifically in the specification, the term "heterocyclyl" is meant to include heterocyclyl radicals as defined above which are optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, cyano, oxo, thioxo, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -R¹⁸-OR¹⁴, -R¹⁸-OC(O)-R¹⁴,
 35 -R¹⁸-N(R¹⁴)₂, -R¹⁸-C(O)R¹⁴, -R¹⁸-C(O)OR¹⁴, -R¹⁸-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁸-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁸,

$-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (where t is 1 to 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (where t is 1 to 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (where t is 0 to 2), and $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (where t is 1 to 2) where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, alkenyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; each R^{15} is
 5 independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{16} is alkyl, alkenyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, and where each of the above substituents is unsubstituted.

"C₃-C₁₂heterocyclyl" refers to a heterocyclyl radical as defined above having
 10 three to twelve carbons. The C₃-C₁₂heterocyclyl may be optionally substituted as defined above for a heterocyclyl group.

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

"C₃-C₁₂heterocyclylalkyl" refers to a heterocyclylalkyl radical as defined above
 20 having three to twelve carbons. The C₃-C₁₂heterocyclylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for a heterocyclylalkyl 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. For purposes of this invention, the heteroaryl radical
 25 may be a monocyclic, bicyclic, tricyclic or tetracyclic ring system, which may include fused or bridged ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heteroaryl radical may be optionally oxidized; the nitrogen atom may be optionally quaternized. Examples include, but are not limited to, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzindolyl, benzothiadiazolyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl,
 30 benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothieryl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, leioindolinyl, indoliziny, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxdranyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl,
 35

pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinoxalyl, quinoxalyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, and thiophenyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "heteroaryl" is meant to include heteroaryl radicals as defined above which are

5 optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, cyano, oxo, thio, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^{16}-OR^{14}$, $-R^{16}-OC(O)R^{14}$, $-R^{16}-N(R^{14})_2$, $-R^{16}-C(O)R^{14}$, $-R^{16}-C(O)OR^{14}$, $-R^{16}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{16}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{16}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{16}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (where t is 1 to 2), $-R^{16}-S(O)_tOR^{16}$ (where t is 1 to 2), $-R^{16}-S(O)_tR^{16}$ (where t is 0 to 2), and $-R^{16}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (where t is 1 to 2) where each R^{14} is independently hydrogen, alkyl, alkenyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; each R^{16} is independently a direct bond or a straight or branched alkylene or alkenylene chain; and each R^{18} is alkyl, alkenyl,

10 haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, and where each of the above substituents is unsubstituted.

" C_1-C_{12} heteroaryl" refers to a heteroaryl radical as defined above having one to twelve carbon atoms. The C_1-C_{12} heteroaryl group may be optionally substituted as

20 defined above for a heteroaryl group.

" C_5-C_{12} heteroaryl" refers to a heteroaryl radical as defined above having five to twelve carbon atoms. The C_5-C_{12} heteroaryl group may be optionally substituted as defined above for a heteroaryl group.

"Heteroarylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_4R_5$ where R_4 is an alkyl radical as defined above and R_5 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 alkyl part of the heteroarylalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_3-C_{12} heteroarylalkyl" refers to a heteroarylalkyl radical as defined above

30 having three to twelve carbon atoms. The C_3-C_{12} heteroarylalkyl group may be optionally substituted as defined above for a heteroarylalkyl group.

"Heteroarylcycloalkyl" refers to a radical of the formula $-R_4R_5$ where R_4 is a cycloalkyl radical as defined above and R_5 is a heteroaryl radical as defined above. The cycloalkyl part of the heteroarylcycloalkyl radical may be optionally substituted as

35 defined above for a cycloalkyl group. The heteroaryl part of the heteroarylcycloalkyl

radical may be optionally substituted as defined above for a heteroaryl group.

"Heteroarylalkenyl" refers to a radical of the formula $-R_5R_6$ where R_5 is an alkenyl radical as defined above and R_6 is a heteroaryl radical as defined above. The heteroaryl part of the heteroarylalkenyl radical may be optionally substituted as defined above for a heteroaryl group. The alkenyl part of the heteroarylalkenyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkenyl group.

"Hydroxyalkyl" refers to a radical of the formula $-R_7-OH$ where R_7 is an alkyl radical as defined above. The hydroxy group may be attached to the alkyl radical on any carbon within the alkyl radical. The alkyl part of the hydroxyalkyl group may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_2-C_{12} hydroxyalkyl" refers to a hydroxyalkyl radical as defined above containing two to twelve carbon atoms. The alkyl part of the C_2-C_{12} hydroxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_3-C_{12} hydroxyalkyl" refers to a hydroxyalkyl radical as defined above containing three to twelve carbon atoms. The alkyl part of the C_3-C_{12} hydroxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

" C_7-C_{12} hydroxyalkyl" refers to a hydroxyalkyl radical as defined above containing seven to twelve carbon atoms. The alkyl part of the C_7-C_{12} hydroxyalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"Hydroxyalkenyl" refers to a radical of the formula $-R_8-OH$ where R_8 is an alkenyl radical as defined above. The hydroxy group may be attached to the alkenyl radical on any carbon within the alkenyl radical. The alkenyl part of the hydroxyalkenyl group may be optionally substituted as defined above for an alkenyl group.

" C_2-C_{12} hydroxyalkenyl" refers to a hydroxyalkenyl radical as defined above containing two to twelve carbon atoms. The alkenyl part of the C_2-C_{12} hydroxyalkenyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkenyl group.

" C_3-C_{12} hydroxyalkenyl" refers to a hydroxyalkenyl radical as defined above containing three to twelve carbon atoms. The alkenyl part of the C_3-C_{12} hydroxyalkenyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkenyl group.

"Hydroxyl- C_1-C_6 -alkyl" refers to a radical of the formula $-R_9-OH$ where R_9 is an unbranched alkyl radical having one to six carbons and the hydroxy radical is attached to the terminal carbon.

"Trihaloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by three halo radicals, as defined above, e.g., trifluoromethyl. The alkyl part of the trihaloalkyl radical may be optionally substituted as defined above for an alkyl group.

"C₁-C₆trihaloalkyl" refers to a trihaloalkyl radical as defined above having one to six carbon atoms. The C₁-C₆trihaloalkyl may be optionally substituted as defined above for a trihaloalkyl group.

5 "Trihaloalkoxy" refers to a radical of the formula -OR₃ where R₃ is a trihaloalkyl group as defined above. The trihaloalkyl part of the trihaloalkoxy group may be optionally substituted as defined above for a trihaloalkyl group.

"C₁-C₆trihaloalkoxy" refers to a trihaloalkoxy radical as defined above having one to six carbon atoms. The C₁-C₆trihaloalkoxy group may be optionally substituted as defined above for a trihaloalkoxy group.

10 "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
15 optionally substituted as defined above for a heteroaryl group. The rings may be attached to other through direct bonds or some or all of the rings may be fused to each other. Examples include, but are not limited to a cycloalkyl radical substituted by aryl group; a cycloalkyl group substituted by an aryl group, which, in turn, is substituted by another aryl group; and so forth.
20

"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
25 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. 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
30 (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, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated in full by reference herein.

35 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
5 compound of the invention. Prodrugs include compounds of the invention wherein a hydroxy, amino or mercapto 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 group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol or amine
10 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.

"Mammal" includes humans and domestic animals, such as cats, dogs, swine, cattle, sheep, goats, horses, rabbits, and the like.
15

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event of 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
20 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
25 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 acid and base addition salts.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain
30 the biological effectiveness and properties of the free bases, which are not biologically or otherwise undesirable, 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,
35 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 are not biologically or otherwise undesirable. 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.

5 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 therefor.

10 "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 of the mammal to be treated, but can be
15 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:

- 20 (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, i.e., arresting its development; or
- (III) relieving the disease or condition, i.e., causing regression of the disease
25 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
30 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
35 absolute stereochemistry, as (R)- or (S)- or, as (D)- or (L)- for amino acids. The

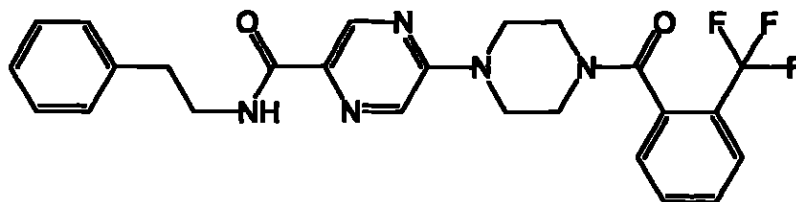
present invention is meant to include all such possible isomers, as well as their racemic and optically pure forms. Optically active (+) and (-), (R)- and (S)-, or (D)- and (L)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques, such as HPLC using 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.

A "tautomer" refers to a proton shift from one atom of a molecule to another atom of the same molecule. The present invention includes tautomers of any said compounds.

The chemical naming protocol and structure diagrams used herein employ and rely the chemical naming features as utilized by Chemdraw version 7.0.1 (available from CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). For complex chemical names employed herein, a substituent group is named before the group to which it attaches. For example, cyclopropylethyl comprises an ethyl backbone with cyclopropyl substituent. In chemical structure diagrams, all bonds are identified, except for some carbon atoms which are assumed to be bonded to sufficient hydrogen atoms to complete the valency.

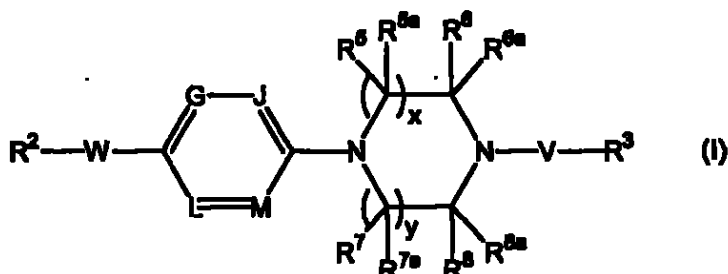
Thus, for example, a compound of formula (I), as set forth above in the Summary of the Invention, wherein x and y are each 1; W is -N(R¹)C(O)-; V is -C(O)-; J and L are both -N=; G and M are both -C(R⁴)=; R¹, R⁴, R⁵, R^{6a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ and R^{8a} are each hydrogen; R² is 2-phenylethyl (phenethyl) and R³ is 2-trifluoromethylphenyl, i.e., a compound of the following formula:



is named herein as 4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-

[1,2']bipyrazinyl-5'-carboxylic acid phenethyl-amide.

Certain radical groups of the compounds of the invention are depicted herein as linkages between two parts of the compounds of the invention. For example, in the following formula (I):



5

W is described, for example, as being $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, or $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; and V is described as $-C(O)-$, $-C(S)-$ or $-C(R^{10})-$. This description is meant to describe a W group attached to the R^2 group as follows: $R^2-N(R^1)C(O)-$, $R^2-C(O)N(R^1)-$ or $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; and meant to describe a V group attached to the R^3 group as follows: $-C(O)-R^3$, $-C(R^{10})-R^3$, or $-C(S)-R^3$. In other words, the description of the W and V linkage groups are meant to be read from left to right in view of formula (I) as depicted above.

10

Embodiments of the Invention

In one embodiment of the invention, compounds of formula (II), as set forth above in the Summary of the Invention, are directed to compounds wherein x and y are each independently 1, 2 or 3; W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ or $-N(R^1)C(O)O-$; V is $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ or $-C(R^{10})H-$; J and M are each $-C(R^4)=$; each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl and C_7-C_{18} aralkyl; R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{18} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl, and C_3-C_{12} heteroarylalkyl; R^3 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{18} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12} heteroarylalkyl; each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl,

20

25

cyano, nitro or $-N(R^9)_2$; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; or R^5 and R^{5a} together, or R^6 and R^{6a} together, or R^7 and R^{7a} together, or R^8 and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, R^6 and R^{6a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

10 Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein x and y are each independently 1, 2 or 3; W is $-N(R^1)C(O)-$; V is $-C(O)-$; J and M are each $-C(R^4)=$; R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1 - C_{12} alkyl; each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^9)_2$; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein x and y are each 1; each R^4 is hydrogen; and R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each hydrogen.

20 Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 trihaloalkyl, C_1 - C_6 trihaloalkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylcyaloalkyl; and each R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl.

25 Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein R^2 is C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, C_7 - C_{10} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclalkyl or C_3 - C_{12} heteroarylalkyl; and R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 trihaloalkyl and C_1 - C_6 trihaloalkoxy.

30 Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein R^2 is C_7 - C_{12} aralkyl optionally substituted by one or more substituents selected from halo or C_1 - C_6 trihaloalkyl.

35 Of this embodiment, another embodiment are compounds wherein R^2 is C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl or C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl.

Of the main embodiment of compounds of formula (II) as set forth above, another embodiment are compounds wherein x and y are each independently 1, 2 or 3; W is $-C(O)N(R^1)-$; V is $-C(O)-$; J and M are each $-C(R^4)=$; R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1-C_{12} alkyl; each R^4 is independently selected from
 5 hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

Of the main embodiment of compound of formula (II), another embodiment are compounds wherein x and y are each independently 1, 2 or 3; W is $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$;
 10 V is $-C(O)-$; J and M are each $-C(R^4)=$; R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1-C_{12} alkyl; each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

Of the main embodiment of compound of formula (II), another embodiment are compounds wherein x and y are each independently 1, 2 or 3; W is $-O-$, $-N(R^1)-$ or $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2); V is $-C(O)-$; J and M are each $-C(R^4)=$; R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1-C_{12} alkyl; each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$;
 20 each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

Of the main embodiment of compound of formula (II), another embodiment are compounds wherein x and y are each independently 1, 2 or 3; W is $-N(R^1)S(O)_2-$ or $-S(O)_2N(R^1)-$; V is $-C(O)-$; J and M are each $-C(R^4)=$; R^1 is selected from the group
 25 consisting of hydrogen or C_1-C_{12} alkyl; each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

Of the main embodiment of compound of formula (II), another embodiment are compounds wherein x and y are each independently 1, 2 or 3; W is $-C(O)-$; V is $-C(O)-$;
 30 J and M are each $-C(R^4)=$; R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1-C_{12} alkyl; each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and each R^9 is
 35 independently selected from hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

Of the main embodiment of compound of formula (II), another embodiment are compounds wherein x and y are each independently 1, 2 or 3; W is $-C(O)O-$ or $-N(R^1)C(O)O-$; V is $-C(O)-$; J and M are each $-C(R^4)=$; R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1-C_{12} alkyl; each R^4 is independently selected from
 5 hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

One embodiment of the foregoing embodiments are compounds wherein x and y are each 1; each R^4 is hydrogen; and R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each
 10 hydrogen.

In one embodiment of the invention, compounds of formula (III), as set forth above in the Summary of the Invention, are directed to compounds wherein W is $-N(R^1)C(O)-$.

Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein x and y are
 15 each 1; R^1 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_3-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, C_7-C_{12} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12} heteroarylalkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group
 20 consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl, C_1-C_6 trihaloalkoxy, C_1-C_6 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, provided that R^3 is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl; each R^4 is hydrogen; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is hydrogen; and each R^{12} is independently selected
 25 from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein R^2 is independently selected from C_2-C_{12} alkenyl or C_1-C_{12} alkyl optionally substituted by $-OR^{12}$; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl and C_1-C_6 trihaloalkoxy; and R^{12} is
 30 hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Of this embodiment, another embodiment are compounds wherein R^2 is C_7-C_{12} aralkyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6 alkyl and C_1-C_6 trihaloalkyl; and R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo,
 35 C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl and C_1-C_6 trihaloalkoxy.

In one embodiment of the invention, compounds of formula (IV), as set forth above in the Summary of the Invention, are directed to compounds wherein W is $-N(R^1)C(O)-$.

Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein x and y are each 1; R^1 is hydrogen or C_1-C_6 alkyl; R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_3-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, C_7-C_{18} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12} heteroarylalkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl, C_1-C_6 trihaloalkoxy, C_1-C_6 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, provided that R^3 is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl; each R^4 is hydrogen; each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is hydrogen; and each R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein R^2 is independently selected from C_2-C_{12} alkenyl or C_1-C_{12} alkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl and C_1-C_6 trihaloalkoxy; and R^{12} is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Of this embodiment, another embodiment are compounds wherein R^2 is C_7-C_{12} aralkyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6 alkyl and C_1-C_6 trihaloalkyl; and R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl and C_1-C_6 trihaloalkoxy.

In one embodiment of the invention, compounds of formula (Ia), as set forth above in the Summary of the Invention, are directed to compounds wherein W is $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ and V is $-C(O)-$.

Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein x and y are each 1; each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen or C_1-C_6 alkyl; R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{18} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl, and C_3-C_{12} heteroarylalkyl; R^3 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl,

C₂-C₁₂alkoxyalkyl, C₃-C₁₂cycloalkyl, C₄-C₁₂cycloalkylalkyl, aryl, C₇-C₁₈aralkyl, C₃-C₁₂heterocyclyl, C₃-C₁₂heterocyclylalkyl, C₁-C₁₂heteroaryl and C₃-C₁₂heteroarylalkyl; each R⁴ is hydrogen; and each R⁵, R^{6a}, R⁶, R^{6b}, R⁷, R^{7a}, R⁸ and R^{8a} is hydrogen.

Of this embodiment, one embodiment are compounds wherein R² is selected
 5 from the group consisting of C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₄-C₁₂cycloalkylalkyl, C₇-C₁₈aralkyl, C₃-C₁₂heterocyclylalkyl and C₃-C₁₂heteroarylalkyl; R³ is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆trihaloalkyl, C₁-C₆trihaloalkoxy, C₁-C₆alkylsulfonyl, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cycloalkyl,
 10 heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylalkyl; and each R¹² is independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Specific embodiments of the compounds of the invention are disclosed herein in the following Reaction Schemes and Examples.

In another embodiment, the invention is directed to methods of treating a
 15 disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) in a mammal, wherein the method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formulae (II), (III), (IV) or (Ia) as set forth above.

In another embodiment, the invention is directed to pharmaceutical
 20 compositions comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of formulae (II), (III), (IV) or (Ia) as set forth above.

In another 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
 25 disorders of lipid metabolism, and especially a disease related to elevated plasma lipid levels, cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome 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
 30 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
 35 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
5 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 and the like, by
10 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
15 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
20 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
25 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 5. Alternatively, the general value of the compounds in treating disorders and diseases may be established in industry standard animal models for
30 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/GmICr-*fa/fa*) (available from Charles River Laboratories (Montréal, Quebec)).

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 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, atherosclerosis, heart disease, cerebrovascular disease (including but not limited to stroke, ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA)), peripheral vascular disease, and ischemic retinopathy. In a preferred embodiment, compounds of the invention will, in a patient, increase HDL levels and/or decrease triglyceride levels and/or decrease LDL or non-HDL-cholesterol levels.

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 and anorexia), weight loss, body mass index and leptin related diseases. In a preferred embodiment, compounds of the invention will be used to treat diabetes mellitus and obesity.

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.

An SCD-mediated disease or condition also includes fatty liver, hepatic steatosis, 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 and conditions related thereto.

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
 5 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
 10 polyunsaturated fatty acid (PUFA) disorder, or a skin disorder, including but not limited to eczema, acne, 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.

An SCD-mediated disease or condition also includes inflammation, sinusitis,
 15 asthma, pancreatitis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cystic fibrosis, and pre-menstrual 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, neoplasia, malignancy, metastases, tumours (benign or malignant), carcinogenesis, hepatomas and the like.

20 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
 25 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 which is, or is related to, neurological diseases, psychiatric disorders, multiple
 30 sclerosis, eye diseases, and immune disorders.

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,
 35 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, Borna 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, Kunming virus, Absetarov anzalova hyper virus, Ilheus virus, Rodio 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; POTYVIRIDAE 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 C9-C10 desaturation of stearoyl-CoA) which is accomplished by delta-9 desaturases, such as stearoyl-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 stearoyl-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 2 mg/Kg, 1 mg/Kg, or 0.5 mg/Kg and the target human dose is between 50 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 therapeutic index (or ratio of toxic dose to therapeutic dose) should be greater than 100. The potency (as expressed by IC_{50} value) should be less than 10 μ M, preferably below 1 μ M and most preferably below 50 nM. The IC_{50} ("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} in a 15 minute microsomal assay of preferably less than 10 μ M, 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. The compound of the invention may show reversible inhibition (i.e., competitive inhibition) and preferably does not inhibit other iron binding proteins. The required dosage should preferably be no more than about once or twice a day or at meal times.

The identification of compounds of the invention as SCD inhibitors was readily accomplished using the SCD enzyme and microsomal assay procedure described in Brown et al, *supra*. 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 R groups tend to provide more potent inhibitory compounds. SAR analysis is one of the tools those skilled in the art may now 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, said contacting may be accomplished *in vivo*. In one such embodiment, said contacting in step (a) 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.

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 as is the mouse phenome database. Rabbits and hamsters are also useful as animal models, especially those expressing CETP (cholesteryl 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 18:1n-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.

5 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
10 cholesterol esters. The fatty acid composition of phospholipids ultimately determines membrane fluidity, 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
15 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
20 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.

Pharmaceutical Compositions of the Invention and Administration

The present invention also relates to pharmaceutical composition containing
25 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
30 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,
5 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 know how to determine suitable doses of the
10 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,
15 including 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg and 2.0 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, etc.), dosage forms, suitable
20 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
25 other compounds also useful in treatment of, or protection from, the various diseases disclosed herein.

Preparation of the Compounds of the Invention

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.

30 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)-R² (where R² is alkyl, aryl or arylalkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl and the like. Suitable protecting groups for
 5 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.

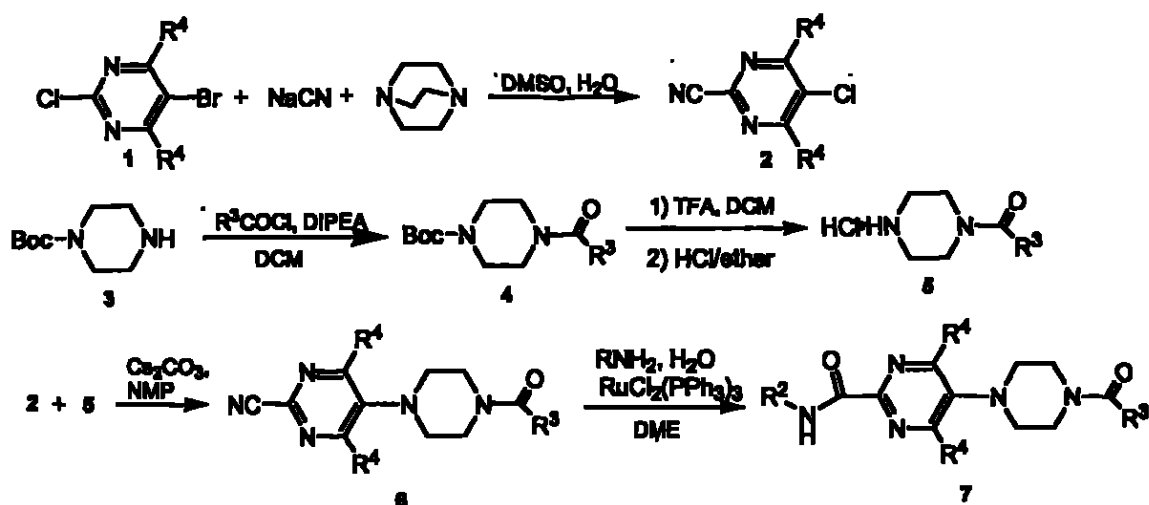
The use of protecting groups is described in detail in Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. The protecting
 10 group may also be a polymer resin such as a Wang resin or a 2-chlorotrityl-chloride resin.

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
 15 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 of those skilled in the art would be able to make
 20 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
 25 (Wiley, December 2000)) or prepared as described in this invention.

In general, the compounds of formula (I) of this invention where W is -NHC(O)-, V is -C(O)-, G is -N=, L is -N=, J is -C(R⁴)= and M is -C(R⁴)= can be synthesized following the general procedure as described in Reaction Scheme 1.

REACTION 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:

Compound 2. A mixture of 5-bromo-2-chloropyrimidine (1), sodium cyanide, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (catalytic amount) in DMSO and water is stirred at room temperature. The reaction is quenched with water and extracted with dichloromethane to yield compound 2.

Compound 5. To a stirred solution of 1-Boc-piperazine (3) in dichloromethane is added appropriate acid chloride as a dichloromethane solution in the presence of *N*-ethyl-diisopropyl amine. The resulting mixture is stirred at RT and then quenched with water. The organic phase is washed with H₂O, saturated NaCl, dried over MgSO₄ and then concentrated *in vacuo* to afford product 4. Without further purification, compound 4 is dissolved in excess hydrochloric acid in ether solution, concentrated to yield a colourless solid compound 5.

Compound 6. Mixture of compound 2, 5 and cesium carbonate in NMP is heated. The reaction mixture is cooled to room temperature, concentrated *in vacuo*, added water, extracted with dichloromethane to yield compound 6.

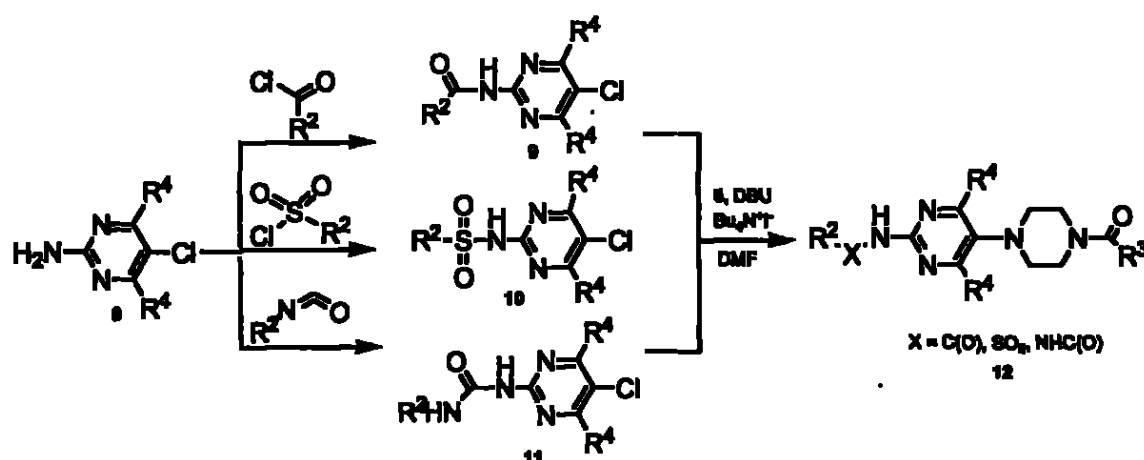
Compound 7. A mixture of compound 6, appropriate amine and triphenylphosphine rutheniumchloride (catalytic amount) in DME and water is heated. The reaction mixture is cooled to room temperature, solvent is removed *in vacuo*, added water, extracted with ethyl ether. Organic layer is washed with brine solution,

dried over anhydrous sodium sulphate, concentrated to yield compound 7.

Alternatively, compounds of formula (I) of this invention where W is $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ and $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, V is $-\text{C}(\text{O})-$, G is $-\text{N}=\text{}$, L is $-\text{N}=\text{}$, J is $-\text{C}(\text{R}^4)=$ and M is $-\text{C}(\text{R}^4)=$ can be synthesized following the general procedure as described in Reaction

5 Scheme 2.

REACTION SCHEME 2



The starting materials for the above reaction scheme are commercially
 10 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:

Compounds 9, 10. To a stirred solution of 2-amino-5-chloropyrimidine (8) in
 dichloromethane is added appropriate acid or sulfonyl chloride as a dichloromethane
 15 solution in the presence of triethylamine. The resulting mixture is stirred at RT and then
 quenched with water. The organic phase is washed with H_2O , saturated NaCl, dried
 over MgSO_4 and then concentrated *in vacuo* to afford product 9 or 10.

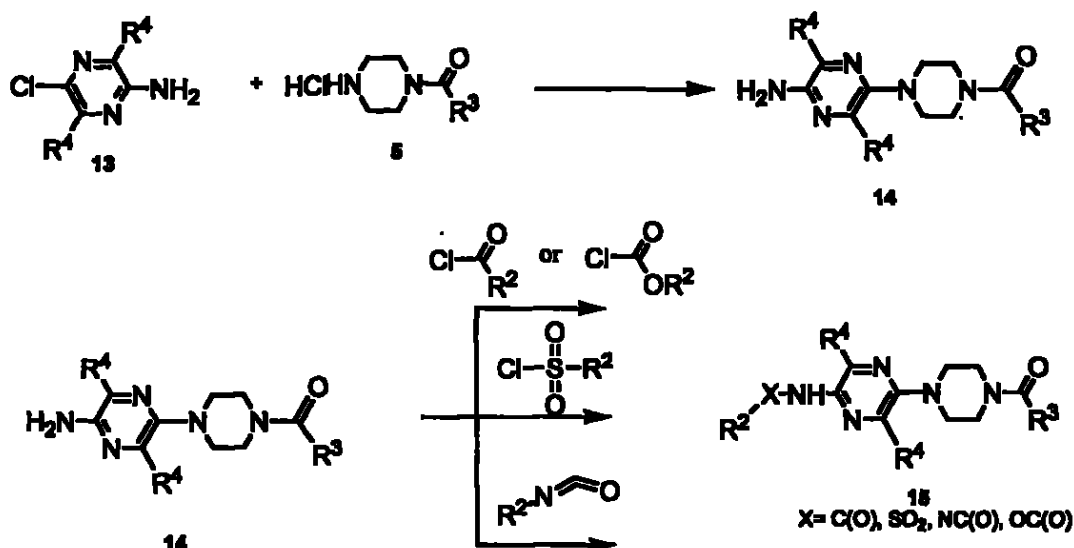
Compound 11. To a stirred solution of 2-amino-5-chloropyrimidine (8) in
 anhydrous ethanol is added appropriate isocyanate in the presence of triethylamine.
 20 The resulting mixture is concentrated *in vacuo*. Crystallization of the residue from
 ether/hexane afforded product 11.

Compound 12. A solution of compound 9, 10 or 11 in DMF is treated with
 compound 5. The mixture is diluted with EtOAc. The organic phase is washed with
 H_2O , saturated NaCl, and then dried over MgSO_4 . The organic phase is concentrated
 25 *in vacuo* to afford product 12.

Alternatively, compounds of formula (I) of this invention W is $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, -

SO₂NH- and -NHC(O)NH-, V is C(O), G is C(R⁴), L is N, J is N and M is C(R⁴) can be synthesized following the general procedure as described in Reaction Scheme 3.

REACTION SCHEME 3



5

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:

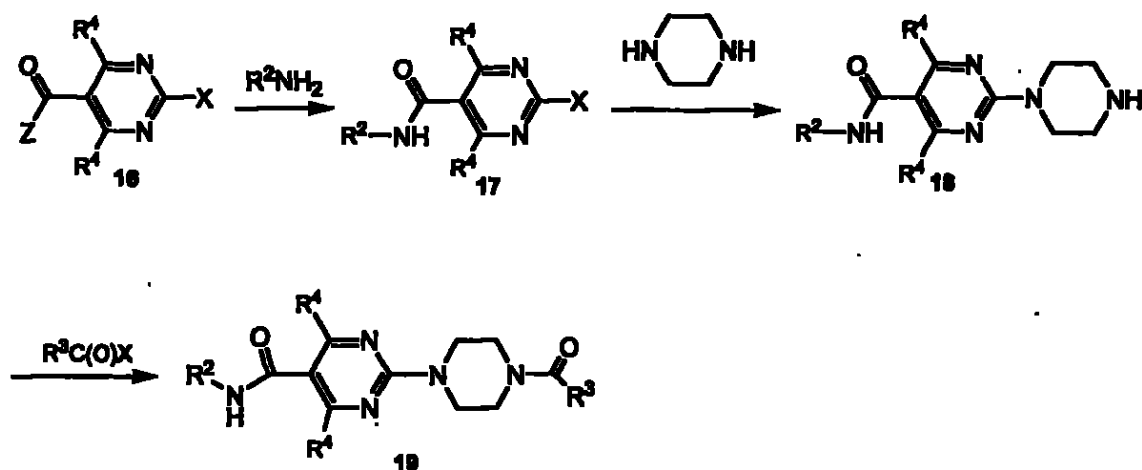
- 10 **Compound 14.** The mixture of 2-amino-5-bromo-pyrazine (13) and compound 5 is heated. To the reaction mixture, after cooling down to room temperature, is added 1N NaOH and dichloromethane, and the aqueous layer is extracted with dichloromethane. The combined organic phase is dried over Na₂SO₄, evaporated to dryness. The crude compound was purified by flash chromatography to give the
- 15 desired product 14.

Compound 15. To a stirred solution of compound 14 in anhydrous DMF is added appropriate isocyanate, and the mixture is heated. The mixture is concentrated *in vacuo*. The crude product is purified by flash chromatography to give the desired product 15.

- 20 To a stirred solution of compound 14 in DCM is added appropriate carboxylic chloride, chloroformate or sulfonyl chloride in the presence of triethylamine. The resulting mixture is stirred and then quenched with water. The organic phase is washed with H₂O, saturated NaCl, dried over MgSO₄, and then concentrated *in vacuo* to afford the desired product 15.

Alternatively, compounds of formula (I) of this invention W is -NHC(O)-, V is C(O), G is C(R⁴), L is C(R⁴), J is N and M is N can be synthesized following the general procedure as described in Reaction Scheme 4.

REACTION SCHEME 4



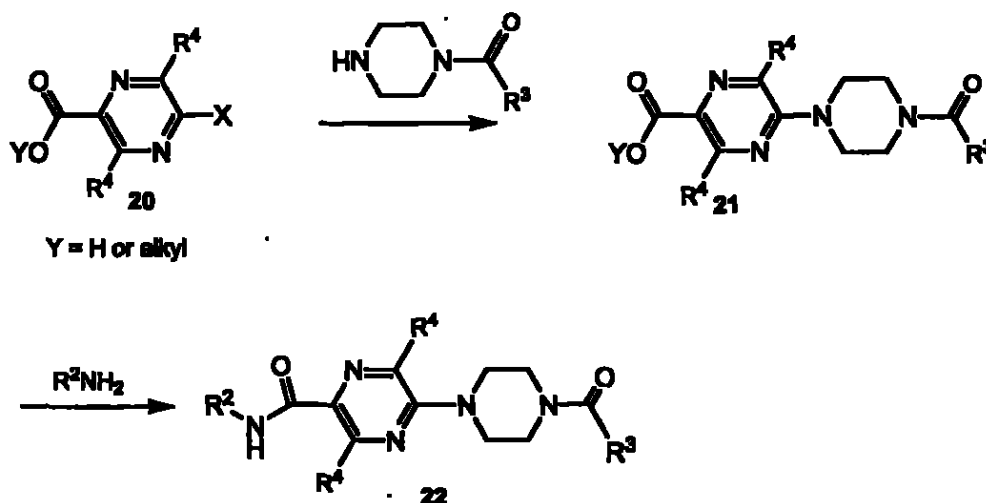
Compound 16 can be used as starting material. In compound 16, X is a leaving group such as chloro or sulfonyl groups. The sulfonyl compound can be prepared starting with X = SMe by oxidation using an oxidant such as, but not limited to, *m*-chloroperoxybenzoic acid. Z can be hydroxy (acid), alkoxy (ester) or halo (acyl halide). In general, the acid can be obtained by treatment of the corresponding ester by using a base such as, but not limited to lithium hydroxide. The acyl halide such as acyl chloride can be formed by reacting the acid with thionyl chloride. Starting from compound 16, compound 18 can be synthesized either by forming the amide bond first by reacting with an appropriate amine R²NH₂ followed by introduction of the piperazine moiety or *vice versa* (starting from an ester). Starting from an acid, the coupling conditions such as, but not limited to, hydroxybenzotriazole/1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide/diisopropylethylamine/dichloromethane can be used to form the amide by reacting with the amine R²NH₂. Alternatively, starting from an ester, the amide can be produced by mixing the ester with the amine R²NH₂ and heating in microwave, or in the presence of sodium cyanide. Alternatively, starting from an acyl halide such as acyl chloride, the amide can be obtained by reacting with the amine R²NH₂ in the presence of a base such as, but not limited to, triethylamine in a solvent such as, but not limited to, dichloromethane. The piperazine moiety can be introduced by using either piperazine or protected piperazine, for example, *tert*-butyloxycarbonylpiperazine. If the protected piperazine is used, a deprotection step

can be carried out by treatment with an acid such as, but not limited to, trifluoroacetic acid or hydrochloric acid.

Reaction of 18 with an appropriate acyl chloride in the presence of a base such as, but not limited to, diisopropylethylamine in a solvent such as, but not limited to, dichloromethane gives the desired product 19.

Alternatively, compounds of formula (I) of this invention W is -NHC(O)- , V is -C(O)- , G is -N= , L is $\text{-C(R}^4\text{)=}$, J is $\text{-C(R}^4\text{)=}$ and M is -N= can be synthesized following the general procedure as described in Reaction Scheme 5.

REACTION SCHEME 5



10

Compound 20 can be used as starting material. In compound 20, X is a leaving group such as chloro group. Reaction of compound 20 with the free base of 5 in the presence of a base such as, but not limited to, potassium carbonate and tetrabutylammonium iodide in a solvent such as, but not limited to, dimethoxyethane affords the formation of compound 21. In compound 21, Y can be hydroxy (acid) or alkoxy (ester). In general, the acid can be obtained by treatment of the corresponding ester by using a base such as, but not limited to lithium hydroxide. Starting from an acid, the coupling conditions such as, but not limited to, hydroxybenzotriazole/1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide/diisopropylethylamine/dichloromethane can be used to form the amide 22 by reacting with an appropriate amine R^2NH_2 . Alternatively, starting from an ester, the amide 22 can be produced by mixing the ester with the amine R^2NH_2 and heating in microwave, or in the presence of sodium cyanide.

20

PREPARATION 1

SYNTHESIS OF PIPERAZIN-1-YL-(2-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)METHANONE

A. To a stirred solution of 1-Boc-piperazine (1.96 g, 10.5 mmol) in dichloromethane (50 mL) was added 2-trifluoromethylbenzoyl chloride (2.09 g, 10.0 mmol) as a dichloromethane solution in the presence of triethylamine (3 mL) at 0°C. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours and then quenched with water (25 mL). The organic phase was washed with water, saturated NaCl, dried over MgSO₄ and then concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a pale yellow solid used for next step reaction without further purification.

10 B. A solution of the compound obtained above (10 mmol) in 50 mL of a 1:4 mixture of trifluoroacetic acid and dichloromethane was stirred at ambient temperature for 5 h. After concentration *in vacuo* the residue was dissolved in dichloromethane (100 mL) and washed sequentially with 1 N NaOH (10 mL), water, saturated NaCl, and then dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to yield piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone as a light yellow oil. This oil was converted into HCl salt by the addition of 10 mL of 2 N HCl in ether and 100 mL of anhydrous ether to the solution of the compound in 10 mL of dichloromethane. The white solid formed was filtered and dried to yield the HCl salt.

20

EXAMPLE 1

SYNTHESIS OF 4-TRIFLUOROMETHYL-2-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIMIDINE-5-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

A. To a 20-mL round bottom flask were added Amberlyst A-21 ion-exchange resin (0.836 g, 0.011 mmol), 3-methylbutylamine (0.340 g, 4.0 mmol) and ethyl acetate (42 mL). A solution of 2-chloro-4-trifluoromethyl-pyrimidine-5-carbonyl chloride (1.00 g, 4.0 mmol) in 2.5 mL of ethyl acetate was added. The mixture was stirred for 20 minutes. Water (0.2 mL) was added to the mixture and stirring was continued for another 5 minutes. The solution after filtration was dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo*. The product obtained was used for next step reaction without further purification (0.846 g, 70 % yield).

30 B. A mixture of 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine-5-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (0.320 g, 1.10 mmol) obtained above and piperazine (0.280 g, 3.20 mmol) in acetonitrile (25 mL) was heated to reflux for 2 h. The reaction mixture was cooled, washed with water and then concentrated *in vacuo*. The residue was

dissolved in dichloromethane, washed with water, dried over anhydrous MgSO_4 and then concentrated *in vacuo*. The product obtained was used for next step reaction without further purification (0.323 g, yield 86%).

C. To an ice-cold solution of 2-piperazin-1-yl-4-trifluoromethyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (0.323 g, 0.935 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added diisopropylethylamine (0.242 mL, 1.40 mmol). The mixture was stirred for 10 minutes before 2-trifluoromethylbenzoyl chloride (0.175 g, 0.842 mmol) in 5 mL dichloromethane was added. The stirring was continued for another 15 minutes. The reaction was quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate solution, followed by water. The mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer was separated, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to afford the title compound in yield 76% (0.225 g, 0.435 mmol). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.59, 7.73-7.71, 7.64-7.51, 7.35-7.33, 5.76, 4.09-3.74, 3.44-3.37, 3.26-3.22, 1.68-1.59, 1.48-1.41, 0.09. MS (ES+) m/z 518.2 (M+1).

EXAMPLE 1.1

The following compound was synthesized by the synthetic procedure as described in Example 1:

2-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyrimidine-5-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide. MS (ES+) m/z 450 (M+1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.68, 7.74, 7.71-7.54 (m, 2H), 7.34, 6., 3.97-3.80, 3.46-3.39, 3.25-3.23, 1.65-1.46, 1.45-1.43, 0.93.

EXAMPLE 2

25 SYNTHESIS OF 4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-3,4,5,6-TETRAHYDRO-2H-[1,2]BIPYRAZINYL-5'-CARBOXYLIC ACID PENTYLAMIDE

Potassium *tert*-butoxide (0.112 g, 1.00 mmol) was added to a premixed mixture of amylamine (2.5 mL) and 4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid methyl ester (0.258 g, 0.65 mmol) in a 5 mL reactor for microwave oven. The reaction mixture was irradiated under stirring for 10 minutes at 120°C. On completion of the reaction, the mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed sequentially with 10% HCl solution, water and sodium hydroxide solution, then separated and dried with Na_2SO_4 . Removal of the solvent afforded the title compound in 68% yield (0.200 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85, 7.97, 7.74, 7.63, 7.56, 7.49, 7.36, 4.05-4.00, 3.89-3.82,

3.78-3.73, 3.70-3.61, 3.44-3.40, 3.33-3.31, 2.16, 1.63-1.58, 1.37-1.34.

EXAMPLE 2.1

The following compounds were synthesized by the synthetic procedure as described in Example 2:

4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid phenethylamide; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84, 7.93, 7.67, 7.62-7.53, 7.36-7.21, 4.00, 3.88-3.63, 3.32, 2.92; MS *m/z* 484.3 (M+1);

4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid (3-phenylpropyl)amide; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.65, 8.21, 3.81, 7.73-7.65, 7.49, 7.25-7.12, 3.90, 3.72, 3.42-3.28, 2.69-2.64, 1.93-1.88; MS *m/z* 498.4 (M+1);

4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84, 7.95, 7.73, 7.62-7.55, 7.44, 7.35, 4.02-3.99, 3.90-3.63, 3.49-3.42, 3.34-3.30, 1.71-1.47, 0.95; MS *m/z* 450.1 (M+1);

4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid [2-(4-fluorophenyl)ethyl]amide; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83, 7.93, 7.73, 7.62-7.52, 7.35, 7.24-7.15, 6.97-6.94, 4.01-3.99, 3.89-3.63, 3.32, 2.89; MS *m/z* 502.3 (M+1).

EXAMPLE 3

SYNTHESIS OF 5-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIMIDINE-2-CARBOXYLIC ACID (3-PHENYLPROPYL)AMIDE

A. To a vial containing sodium cyanide (0.27 g, 5.43 mmol) and DABCO (0.087 g, 0.80 mmol) in 3 mL of water was added DMSO (3 mL) under nitrogen atmosphere, followed by the addition of 5-bromo-2-chloropyrimidine (1.00 g, 5.17 mmol) in DMSO (3 mL). The reaction mixture gradually turned to brown over 2 h. It was diluted with ethyl acetate (75 mL), washed sequentially with water, 1 N HCl, saturated NaHCO₃ solution and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the product as a yellow solid (0.843 g, 89% yield). MS *m/z* 183.9 (M+1).

B. A mixture of 5-bromopyrimidine-2-carbonitrile (0.86 g, 4.6 mmol) obtained above, CsCO₃ (6.0 g, 18 mmol) and piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)-methanone (1.35 g, 4.6 mmol) in 20 mL of anhydrous NMP was heated to 80°C

overnight. After removal of the solvent, the residue was dissolved in ethyl acetate (150 mL), which was washed with 1 N HCl, saturated NaHCO₃ solution, brine, and then dried over anhydrous MgSO₄. The residue obtained after removal of the solvent was purified by column chromatography. The product, 5-[4-(2-

5 trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyrimidine-2-carbonitrile, was obtained in 38% yield (0.63 g). MS *m/z* 362.2 (M+1).

C. A mixture of 5-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyrimidine-2-carbonitrile (0.050 g, 0.14 mmol) obtained above, 3-phenylpropylamine (0.040 mg, 0.28 mmol), water (5 μ L, 0.28 mmol), and dichlorotris(triphenylphosphine)ruthenium(II) (4 mg, 0.004 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (0.2 mL) was heated to 160°C for three
10 days. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and then loaded onto a preparative thin layer chromatography plate which was developed using ethyl acetate:hexanes = 4:1 to afford crude compound. The pure compound was obtained after recrystallization from isopropyl alcohol in 5% yield (3.2 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39, 7.80, 7.75, 7.68-7.53, 7.38-7.15, 4.15-3.90, 3.59-3.38, 3.25, 2.70, 1.99.
15 MS *m/z* 497.6 (M).

EXAMPLE 3.1

The following compounds were synthesized by the synthetic processes as
20 described in Example 3:

5-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyrimidine-2-carboxylic acid phenethylamide. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.83-7.31 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 7H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.48-3.25 (m, 6H), 2.96-2.91 (m, 2H). MS (ES+) *m/z* 484 (M+1).

25 5-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyrimidine-2-carboxylic acid hexylamide. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39, 7.81-7.72, 7.69-7.52, 7.39-7.36, 4.16-3.88, 3.71-3.21, 1.65-1.58, 1.42-1.22, 0.95-0.91. MS (ES+) *m/z* 484 (M+1).

5-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyrimidine-2-carboxylic acid benzylamide. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39, 8.15, 7.68, 7.45-7.62, 7.29-7.21, 4.65-
30 4.62, 4.18-3.95, 3.46-3.21 MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

EXAMPLE 4

The following compounds are synthesized by the synthetic processes as described above:

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid (2-phenoxy-ethyl)-amide;

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid [3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-amide; and

5 4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid [3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-amide.

EXAMPLE 5

10 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 enzymes and microsomal assay procedure described in Brownlie *et al*, PCT published patent application, WO 01/62954.

Preparation of Mouse Liver Microsomes:

15 Male ICR 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, 20 62 mM potassium phosphate buffer (pH 7.0), 0.15 M KCl, 1.5 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 25 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:

30 Reactions are started by adding 2 mg of microsomal protein to pre-incubated tubes containing 0.20 µCi of the substrate fatty acid (1-¹⁴C palmitic acid) at a final concentration of 33.3 µM in 1.5 ml of homogenization solution, containing 42 mM NaF, 0.33 mM niacinamide, 1.6 mM ATP, 1.0 mM NADH, 0.1 mM coenzyme A and a 10 µM

concentration of test compound. The tubes are vortexed vigorously and after 15 min incubation in a shaking water bath (37 °C), the reactions are stopped and fatty acids are analyzed.

Fatty acids are analyzed as follows: The reaction mixture is saponified with 10% KOH to obtain free fatty acids which are further methylated using BF₃ in methanol. The fatty acid methyl esters are analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) using a Hewlett Packard 1090, Series II chromatograph equipped with a diode array detector set at 205 nm, a radioisotope detector (Model 171, Beckman, CA) with a solid scintillation cartridge (97% efficiency for ¹⁴C-detection) and a reverse-phase ODS (C-18) Beckman column (250 mm x 4.6 mm i.d.; 5 µm particle size) attached to a pre-column with a µBondapak C-18 (Beckman) insert. Fatty acid methyl esters are separated isocratically with acetonitrile/water (95:5 v:v) at a flow rate of 1 mL/min and are identified by comparison with authentic standards. Alternatively, fatty acid methyl esters may be analyzed by capillary column gas-chromatography (GC) or Thin Layer Chromatography (TLC).

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

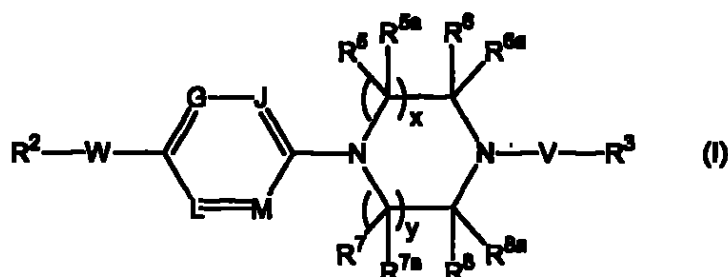
Representative compounds of the invention showed activity as inhibitors of SCD when tested in this assay. The activity was defined in terms of % SCD enzyme activity remaining at the desired concentration of the test compound.

All of the U.S. patents, U.S. patent application publications, U.S. patent applications, foreign patents, foreign patent applications and non-patent publications referred to in this specification and/or listed in the Application Data Sheet are incorporated herein by reference, in their entirety.

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.

WHAT IS CLAIMED IS

- 1. A method of inhibiting human stearoyl-CoA desaturase (hSCD) activity comprising contacting a source of hSCD with a compound of formula (I):**



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3:

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2), $-N(R^1)S(O)_t-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ or $-N(R^1)C(O)O-$;

V is -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)- or -C(R¹⁰)H-;

G, J, L and M are each independently selected from -N= or -C(R⁴)=; provided that at least two of G, J, L and M are -N=, and provided that when G and J are both -C(R⁴)=, L and M can not both be -N=, and when L and M are both -C(R⁴)=, G and J can not both be -N=;

each R¹ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₂hydroxyalkyl, C₅-C₁₂cycloalkylalkyl and C₇-C₁₈aralkyl;

R² is selected from the group consisting of C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂hydroxyalkyl, C₂-C₁₂hydroxyalkenyl, C₂-C₁₂alkoxyalkyl, C₃-C₁₂cycloalkyl, C₆-C₁₂cycloalkylalkyl, aryl, C₇-C₁₉aralkyl, C₃-C₁₂heterocyclyl, C₃-C₁₂heterocyclylalkyl, C₁-C₁₂heteroaryl, and C₃-C₁₂heteroarylalkyl;

or R² is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R³ is selected from the group consisting of C₁-C₁₂alkyl, C₇-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂hydroxyalkyl, C₂-C₁₂hydroxyalkenyl, C₂-C₁₂alkoxyalkyl, C₃-C₁₂cycloalkyl, C₄-C₁₂cycloalkylalkyl, aryl, C₇-C₁₀aralkyl, C₃-C₁₂heterocyclyl, C₃-C₁₂heterocyclylalkyl, C₁-C₁₂heteroaryl and C₃-C₁₂heteroarylalkyl;

or R^3 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are

Independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^9)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together, or R^6 and R^{6a} together, or R^7 and R^{7a} together, or R^8 and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, R^6 and R^{6a} together or R^7 and R^{7a} together do not form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

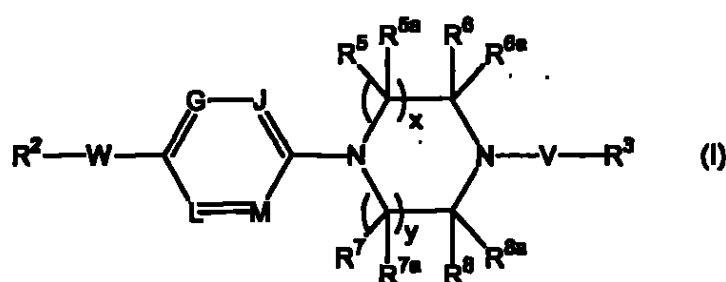
or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

2. A method of treating a disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) in a mammal, wherein the method comprises administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ or $-N(R^1)C(O)O-$;

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

G, J, L and M are each independently selected from $-N=$ or $-C(R^4)=$; provided that at least two of G, J, L and M are $-N=$, and provided that when G and J are both $-C(R^4)=$, L and M can not both be $-N=$, and when L and M are both $-C(R^4)=$, G and J can not both be $-N=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl and C_7-C_{19} arylalkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{19} arylalkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclylalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl, and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;

or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{19} arylalkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclylalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;

or R^3 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^9)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

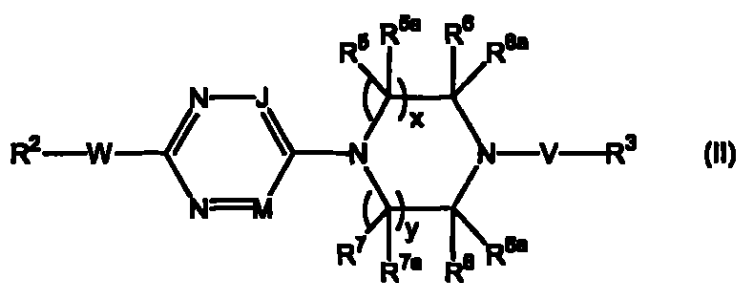
or R^5 and R^{5a} together, or R^6 and R^{6a} together, or R^7 and R^{7a} together, or R^8 and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, R^6 and R^{6a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl;
a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically
acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

3. The method of Claim 2 wherein the mammal is a human.
4. The method of Claim 3 wherein the disease or condition is selected from the group consisting of fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis, Type II diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance, obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome and any combination of these.
5. The method of Claim 4 wherein the disease or condition is Type II diabetes.
6. The method of Claim 4 wherein the disease or condition is obesity.
7. The method of Claim 4 wherein the disease or condition is metabolic syndrome.
8. The method of Claim 4 wherein the disease or condition is fatty liver.
9. The method of Claim 4 wherein the disease or condition is non-alcoholic steatohepatitis.
10. A compound of formula (II):



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$,

$-N(R^1)_t$, $-S(O)_t$ (where t is 0, 1 or 2), $-N(R^1)S(O)_2$, $-S(O)_2N(R^1)$, $-C(O)-$,
 $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ or $-N(R^1)C(O)O-$;

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

J and M are each independently selected from $-N=$ or $-C(R^4)=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of
hydrogen, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl and C_7 - C_{18} aralkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl,
 C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_2 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl,
 C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7 - C_{18} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_3 - C_{12} heterocyclylalkyl,
 C_1 - C_{12} heteroaryl, and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are
independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and
heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl,
 C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_2 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl,
 C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7 - C_{18} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_3 - C_{12} heterocyclylalkyl,
 C_1 - C_{12} heteroaryl and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

or R^3 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are
independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and
heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl,
methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from
hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together, or R^6 and R^{6a} together, or R^7 and R^{7a} together, or
 R^8 and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, R^6 and R^{6a}
together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} ,
 R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or
 C_1 - C_3 alkyl;

or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a}
form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are
each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

11. The compound of Claim 10 wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ or $-N(R^1)C(O)O-$;

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

J and M are each $-C(R^4)=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl and C_7 - C_{18} aralkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_2 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7 - C_{18} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_3 - C_{12} heterocyclalkyl, C_1 - C_{12} heteroaryl, and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

R^3 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_2 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7 - C_{18} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_3 - C_{12} heterocyclalkyl, C_1 - C_{12} heteroaryl and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^6)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together, or R^6 and R^{6a} together, or R^7 and R^{7a} together, or R^8 and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, R^6 and R^{6a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl.

12. The compound of Claim 11 wherein:
 x and y are each independently 1, 2 or 3;
 W is $-N(R^1)C(O)-$;
 V is $-C(O)-$;
 J and M are each $-C(R^4)=$;
 R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1-C_{12} alkyl;
 each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$;
 each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and
 each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6 alkyl.
13. The compound of Claim 12 wherein:
 x and y are each 1;
 each R^4 is hydrogen; and
 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each hydrogen.
14. The compound of Claim 13 wherein:
 R^3 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl, C_1-C_6 trihaloalkoxy, C_1-C_6 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylalkyl; and
 each R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl.
15. The compound of Claim 14 wherein:
 R^2 is C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, C_7-C_{18} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl or C_3-C_{12} heteroarylalkyl; and
 R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl and C_1-C_6 trihaloalkoxy.
16. The compound of Claim 15 wherein R^2 is C_7-C_{12} aralkyl optionally substituted by one or more substituents selected from halo or C_1-C_6 trihaloalkyl.

17. The compound of Claim 16 selected from the group consisting of the following:
 5-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidine-2-carboxylic acid phenethyl-amide;
 5-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidine-2-carboxylic acid (3-phenyl-propyl)-amide; and
 5-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidine-2-carboxylic acid benzylamide.
18. The compound of Claim 15 wherein R^2 is C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl or C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl.
19. The compound of Claim 18, namely, 5-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidine-2-carboxylic acid hexylamide.
20. The compound of Claim 11 wherein:
 x and y are each independently 1, 2 or 3;
 W is $-C(O)N(R^1)-$;
 V is $-C(O)-$;
 J and M are each $-C(R^4)=$;
 R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1 - C_{12} alkyl;
 each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^6)_2$;
 each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and
 each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.
21. The compound of Claim 11 wherein:
 x and y are each independently 1, 2 or 3;
 W is $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$;
 V is $-C(O)-$;
 J and M are each $-C(R^4)=$;
 R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1 - C_{12} alkyl;
 each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^6)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

22. The compound of Claim 11 wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-O-$, $-N(R^1)-$ or $-S(O)_t-$ (where t is 0, 1 or 2);

V is $-C(O)-$;

J and M are each $-C(R^4)=$;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1 - C_{12} alkyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^8)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

23. The compound of Claim 11 wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)S(O)_2-$ or $-S(O)_2N(R^1)-$;

V is $-C(O)-$;

J and M are each $-C(R^4)=$;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1 - C_{12} alkyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^8)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

24. The compound of Claim 11 wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-C(O)-$;

V is $-C(O)-$;

J and M are each $-C(R^4)=$;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1 - C_{12} alkyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl,

methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^8)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

25. The compound of Claim 11 wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

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

V is $-C(O)-$;

J and M are each $-C(R^4)=$;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen or C_1 - C_{12} alkyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^8)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

26. The compound of any one of Claim 20, Claim 21, Claim 22, Claim 23, Claim 24 and Claim 25 wherein:

x and y are each 1;

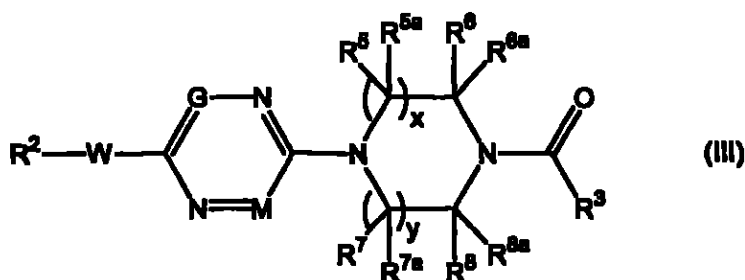
each R^4 is hydrogen; and

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each hydrogen.

27. A method of treating a disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) in a mammal, wherein the method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 10.

28. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 10.

29. A compound of formula (III):



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ or $-OC(O)N(R^1)-$;

G and M are each $-C(R^4)=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl and C_7 - C_{18} aryl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_3 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, C_7 - C_{18} aryl, C_3 - C_{12} heterocycl, C_3 - C_{12} heterocyclalkyl, C_1 - C_{12} heteroaryl and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocycl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 trihaloalkyl, C_1 - C_8 trihaloalkoxy, C_1 - C_8 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocycl, heteroaryl and heteroarylalkyl, provided that R^3 is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together or R^7 and R^{7a} together form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are

each independently selected from hydrogen or C₁-C₃alkyl;

each R⁸ is independently selected from hydrogen or C₁-C₆alkyl; and

each R¹² is independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, aryl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

30. The compound of Claim 29 wherein W is -N(R¹)C(O)-.

31. The compound of Claim 30 wherein:

x and y are each 1;

R¹ is hydrogen or C₁-C₆alkyl;

R² is selected from the group consisting of C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂hydroxyalkyl, C₂-C₁₂hydroxyalkenyl, C₃-C₁₂alkoxyalkyl, C₃-C₁₂cycloalkyl, C₄-C₁₂cycloalkylalkyl, C₇-C₁₆aralkyl, C₃-C₁₂heterocyclyl, C₃-C₁₂heterocyclylalkyl, C₁-C₁₂heteroaryl and C₃-C₁₂heteroarylalkyl;

R³ is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆trihaloalkyl, C₁-C₆trihaloalkoxy, C₁-C₆alkylsulfonyl, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroaryl(cycloalkyl), provided that R³ is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl;

each R⁴ is hydrogen;

each R⁵, R^{6a}, R⁶, R^{6b}, R⁷, R^{7a}, R⁸ and R^{8a} is hydrogen; and

each R¹² is independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, aryl or aralkyl.

32. The compound of Claim 31 wherein:

R² is independently selected from C₂-C₁₂alkenyl or C₁-C₁₂alkyl optionally substituted by -OR¹²;

R³ is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo C₁-C₆alkyl, C₁-C₆trihaloalkyl and C₁-C₆trihaloalkoxy; and

R¹² is hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, aryl or aralkyl.

33. The compound of Claim 32 selected from the group consisting of the

following:

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid
(3-methyl-butyl)-amide;

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid
(2-phenoxy-ethyl)-amide; and

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid
pentylamide.

34. The compound of Claim 31 wherein:

R^2 is C_7 - C_{12} alkyl optionally substituted by one or more substituents
selected from the group consisting of halo, C_1 - C_6 alkyl and C_1 - C_6 trihaloalkyl; and

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected
from the group consisting of halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 trihaloalkyl and C_1 - C_6 trihaloalkoxy.

35. The compound of claim 34 selected from the group consisting of the
following:

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid
phenethyl-amide;

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid
(3-phenyl-propyl)-amide;

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid
[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide;

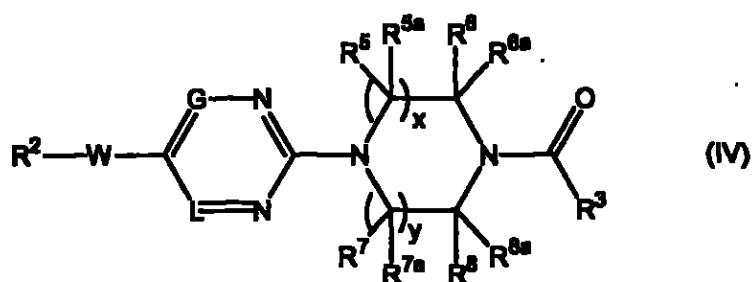
4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid
[3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-amide; and

4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyrazinyl-5'-carboxylic acid
[3-(4-fluoro-phenyl)-propyl]-amide.

36. A method of treating a disease or condition mediated by stearoyl-CoA
desaturase (SCD) in a mammal, wherein the method comprises administering to a
mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 29.

37. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically
acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of
Claim 29.

38. A compound of formula (IV):



wherein:

x and y are each independently 1, 2 or 3;

W is $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ or $-OC(O)N(R^1)-$;

G and L are each $-C(R^4)=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl and C_7 - C_{18} aralkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkyl, C_2 - C_{12} hydroxyalkenyl, C_3 - C_{12} alkoxyalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_4 - C_{12} cycloalkylalkyl, C_7 - C_{18} aralkyl, C_3 - C_{12} heterocyclyl, C_3 - C_{12} heterocyclylalkyl, C_1 - C_{12} heteroaryl and C_3 - C_{12} heteroarylalkyl;

or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 trihaloalkyl, C_1 - C_6 trihaloalkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, provided that R^3 is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or R^5 and R^{5a} together or R^7 and R^{7a} together form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1 - C_3 alkyl;

or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are

each independently selected from hydrogen or C₁-C₃alkyl;

each R⁸ is independently selected from hydrogen or C₁-C₆alkyl; and

each R¹² is independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, aryl or aralkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

39. The compound of Claim 38 wherein W is -N(R¹)C(O)-.

40. The compound of Claim 39 wherein:

x and y are each 1;

R¹ is hydrogen or C₁-C₆alkyl;

R² is selected from the group consisting of C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂hydroxyalkyl, C₂-C₁₂hydroxyalkenyl, C₃-C₁₂alkoxyalkyl, C₃-C₁₂cycloalkyl, C₄-C₁₂cycloalkylalkyl, C₇-C₁₀aralkyl, C₃-C₁₂ heterocyclyl, C₃-C₁₂heterocyclylalkyl, C₁-C₁₂heteroaryl and C₃-C₁₂heteroarylalkyl;

R³ is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆trihaloalkyl, C₁-C₆trihaloalkoxy, C₁-C₆alkylsulfonyl, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, provided that R³ is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl;

each R⁴ is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy or trifluoromethyl;

each R⁵, R^{6a}, R⁶, R^{6b}, R⁷, R^{7a}, R⁸ and R^{8a} is hydrogen; and

each R¹² is independently selected from hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, aryl or aralkyl.

41. The compound of Claim 40 wherein:

R² is independently selected from C₂-C₁₂alkenyl or C₁-C₁₂alkyl;

R³ is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo C₁-C₆alkyl, C₁-C₆trihaloalkyl and C₁-C₆trihaloalkoxy; and

R¹² is hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, aryl or aralkyl.

42. The compound of Claim 41 selected from the group consisting of the

are both $-C(R^4)=$; L and M can not both be $-N=$, and when L and M are both $-C(R^4)=$, G and J can not both be $-N=$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl and C_7-C_{12} aralkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{12} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl, and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;

or R^2 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{12} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;

or R^3 is a multi-ring structure having 2 to 4 rings wherein the rings are independently selected from the group consisting of cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl and where some or all of the rings may be fused to each other;

each R^4 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^5)_2$;

each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or R^6 and R^{6a} together, or R^7 and R^{7a} together, or R^8 and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, R^6 and R^{6a} together or R^7 and R^{7a} together do not form an oxo group, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl;

or one of R^5 , R^{5a} , R^6 , and R^{6a} together with one of R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and

each R^9 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

a stereoisomer, enantiomer or tautomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof or a prodrug thereof.

47. The compound of Claim 46 wherein W is $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ and V is $-C(O)-$.
48. The compound of Claim 47 wherein:
 x and y are each 1;
 each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen or C_1-C_6 alkyl;
 R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{10} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclylalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl, and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;
 R^3 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} hydroxyalkyl, C_2-C_{12} hydroxyalkenyl, C_2-C_{12} alkoxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{10} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12} heterocyclylalkyl, C_1-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;
 each R^4 is hydrogen; and
 each R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 and R^{8a} is hydrogen.
49. The compound of Claim 48 wherein:
 R^2 is selected from the group consisting of C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_4-C_{12} cycloalkylalkyl, C_7-C_{10} aralkyl, C_3-C_{12} heterocyclylalkyl and C_3-C_{12} heteroarylalkyl;
 R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 trihaloalkyl, C_1-C_6 trihaloalkoxy, C_1-C_6 alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroaryl(cycloalkyl); and
 each R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl or aralkyl.
50. A method of treating a disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) in a mammal, wherein the method comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 46.
51. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 46

DERIVADOS DE LA PIPERAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona en general con el campo de los inhibidores de la esteroil-CoA desaturasa, tales como los derivados de la piperazina, y con los usos de dichos compuestos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, incluso de aquellas mediadas por las enzimas esteroil-CoA desaturasas (SCD), preferentemente SCD1, especialmente las enfermedades relacionadas con elevados niveles de lípidos, la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y similares

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enzimas acil desaturasas catalizan la formación de enlaces dobles en los ácidos grasos derivados de fuentes dietéticas o sintetizados *de novo* en el hígado. Los mamíferos sintetizan al menos tres desaturasas de ácidos grasos específicas para diferentes longitudes de cadena que catalizan la adición de enlaces dobles en las posiciones delta-9, delta-6 y delta-5. Las esteroil-CoA desaturasas (SCD) introducen un doble enlace en la posición C9-C10 de los ácidos grasos saturados. Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y esteroil-CoA (18:0), los que se convierten a palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos grasos monoinsaturados resultantes son sustratos para la incorporación en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol.

Se han clonado diversos genes SCD de mamíferos. Por ejemplo, se han clonado dos genes de ratas (SCD1, SCD2) y se han aislado cuatro genes SCD de ratones (SCD1, 2, 3 y 4). Aunque se conoce el papel bioquímico básico de SCD en ratas y ratones desde los años 1970 (Jeffcoat, R. *et al.*, *Elsevier Science* (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, R.J., *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), sólo recientemente han sido implicados en los procesos de enfermedades humanas.

Un único gen SCD, SCD1, ha sido caracterizado en los humanos. SCD1 se describe en Brownlie *et al.*, solicitud de patente PCT publicada WO 01/62954, cuya divulgación se incorpora a este documento en su totalidad por medio de esta referencia. Una segunda isoforma SCD humana ha sido recientemente identificada, y debido a que presenta poca homología secuencial a las isoformas alternas de ratón o rata, ha sido llamada SCD5 humana o hSCD5 (publicación de solicitud de patente PCT WO 02/26944, incorporada a este documento en su totalidad por medio de esta referencia).

A la fecha, no se conoce ningún compuesto de molécula pequeña similar a una droga que específicamente inhiba o module la actividad SCD. Se han utilizado históricamente ciertos hidrocarburos de cadena larga para estudiar la actividad SCD. Ejemplos conocidos incluyen los ácidos triagrasos, los ácidos grasos ciclopropenoides y ciertos isómeros del ácido linoleico conjugado. Específicamente, se piensa que el ácido linoleico conjugado *cis*-12, *trans*-10 inhibe la actividad enzimática de la SCD y reduce la abundancia del ARNm de la SCD1 mientras que el ácido linoleico conjugado *cis*-9, *trans*-11 no lo hace. Los ácidos grasos ciclopropenoides, tales como los que se encuentran en

las semillas de algodón y estércula, son también conocidos por inhibir la actividad de la SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil)octanoico) y el ácido malválico (ácido 7-(2-octilciclopropenil)heptanoico) son derivados C18 y C16 de los ácidos grasos esterculollo y malvalollo, respectivamente, con anillos ciclopropeno en la posición C9-C10. Se piensa que estos agentes inhiben la actividad enzimática de la SCD por interacción directa con la enzima y, por lo tanto, inhiben la desaturación en la posición delta-9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad de la SCD incluyen los ácidos tiagrasos, tal como el ácido 9-tiaesteárico (también llamado ácido 8-nonilftiooctanoico) y otros ácidos grasos con una porción sulfoxi.

Estos moduladores conocidos de la actividad delta-9 desaturasa no son útiles para el tratamiento de las enfermedades y los trastornos vinculados con la actividad biológica de la SCD1. Ninguno de los compuestos inhibidores de la SCD conocidos son selectivos para las SCD o las delta-9 desaturasas, ya que también inhiben otras desaturasas y enzimas. Los ácidos tiagrasos, los ácidos linoleicos conjugados y los ácidos grasos ciclopropeno (ácidos malválico y estercúlico) no son útiles en dosis fisiológicamente razonables ni son inhibidores específicos de la actividad biológica de la SCD1; en cambio demuestran una inhibición cruzada de otras desaturasas, particularmente las delta-5 y delta-6 desaturasas por los ácidos grasos ciclopropeno.

La ausencia de inhibidores de molécula pequeña de la actividad enzimática de la SCD es una frustración médica y científica importante ya que hoy en día existen pruebas abrumantes de que la actividad de la SCD se encuentra directamente implicada en los procesos de enfermedades humanas comunes: véase por ejemplo, Attie, A.D. *et al.*, "Relationship between stearyl-CoA desaturase activity y plasma triglycerides in human y mouse hypertriglyceridemia", *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. *et al.*, "Role for stearyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. *et al.*, "Loss of stearyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

La presente invención resuelve este problema ya que presenta nuevas clases de compuestos que son útiles para modular la actividad de la SCD y regular los niveles de lípidos, especialmente los niveles de los lípidos plasmáticos, y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por las SCD tales como las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo de los lípidos, especialmente las enfermedades relacionadas con altos niveles de lípidos, la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y similares.

Publicaciones relacionadas

Las publicaciones de solicitudes de patente PCT WO 03/075929, WO 03/076400 y WO 03/076401 divulgan compuestos que tienen actividad enzimática inhibitoria de la histona desacetilasa.

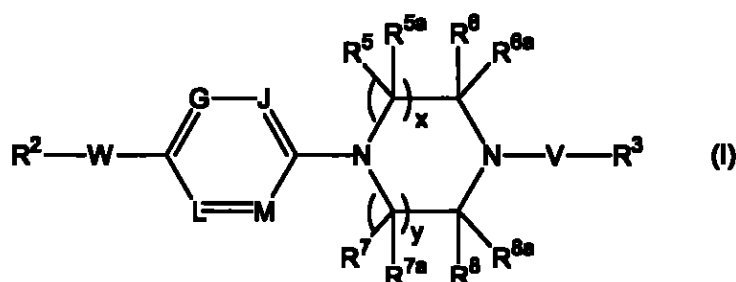
RESUMEN BREVE DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados de la piperazina que modulan la actividad de la stearyl-CoA desaturasa. La invención también abarca métodos para

utilizar dichos derivados para modular la actividad de la estearoil-CoA desaturasa y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados.

Por lo tanto, en uno de sus aspectos, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la estearoil-CoA desaturasa humana (hSCD) que comprenden

5 contactar una fuente de la hSCD con un compuesto de la fórmula (I):



donde:

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

W es -N(R¹)C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -OC(O)N(R¹)-, -N(R¹)C(O)N(R¹)-, -O-,
 10 -N(R¹)-, -S(O)_t- (donde t es 0, 1 o 2), -N(R¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)-, -C(O)-, -OS(O)₂N(R¹)-,
 -OC(O)-, -C(O)O- o -N(R¹)C(O)O-;

V es -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)- o
 -C(R¹⁰)H-;

G, J, L y M se seleccionan cada uno independientemente de -N= o
 15 -C(R⁴)=; siempre que al menos dos de G, J, L y M sean -N= y siempre que cuando G y J
 sean ambos -C(R⁴)=, L y M no pueden ser -N= y cuando L y M sean ambos -C(R⁴)=, G y J
 no pueden ser -N=;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
 hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ y aralquilo C₇-C₁₉;
 20 R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂,
 hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcóxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂,
 cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo
 C₃-C₁₂, C₁ heteroarilo -C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se
 25 caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste
 en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden
 estar fusionados entre sí;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂,
 hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcóxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂,
 30 cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclilo C₃-C₁₂, heterociclilalquilo
 C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R³ es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se
 caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste
 en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden
 35 estar fusionados entre sí;

cada R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro,
 metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R⁶)₂;

cada R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} se selecciona independientemente

980057.415PC

de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o R⁵ y R^{5a} juntos o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R⁵ y R^{5a} juntos o R⁶ y R^{6a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

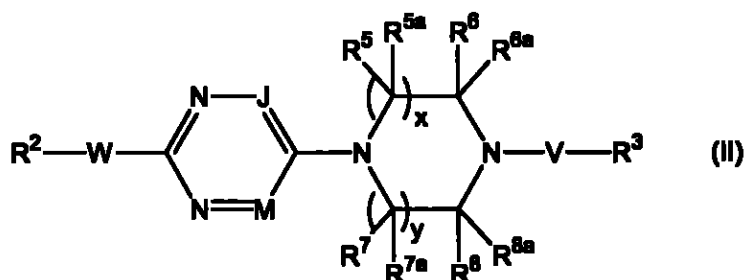
o uno de los R⁵, R^{5a}, R⁶ y R^{6a} junto con uno de los R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆; un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica del mismo o una prodroga del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, donde el método comprende administrar al mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se establece precedentemente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula (II):



donde:

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

W es -N(R¹)C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -OC(O)N(R¹)-, -N(R¹)C(O)N(R¹)-, -O-, -N(R¹)-, -S(O)_t- (donde t es 0, 1 o 2), -N(R¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)-, -C(O)-, -OS(O)₂N(R¹)-, -OC(O)-, -C(O)O- o -N(R¹)C(O)O-;

V es -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)- o -C(R¹⁰)H-;

J y M se seleccionan cada uno independientemente de -N= o -C(R⁴)=; cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ y aralquilo C₇-C₁₀;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₁, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₀, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocicilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden

estar fusionados entre sí;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{19} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicllalquilo

5 C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

10 cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^6)_2$;

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

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

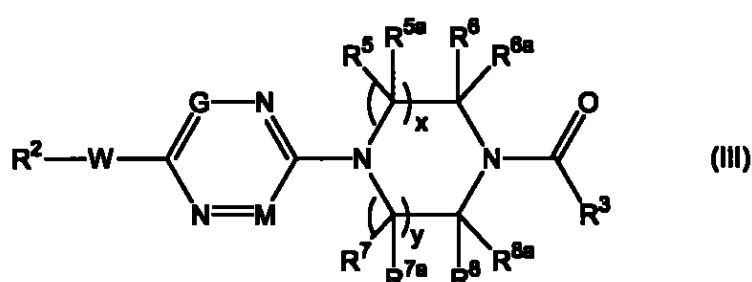
20 o uno de los R^5 , R^{5a} , R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^6 y R^{6a} forman un puente alqueno, mientras que los restantes R^5 , R^{5a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

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

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

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

En otro de sus aspectos, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) que tienen la fórmula (III):



donde:

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

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

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

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

35 R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{19} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicllalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

5 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido;

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

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

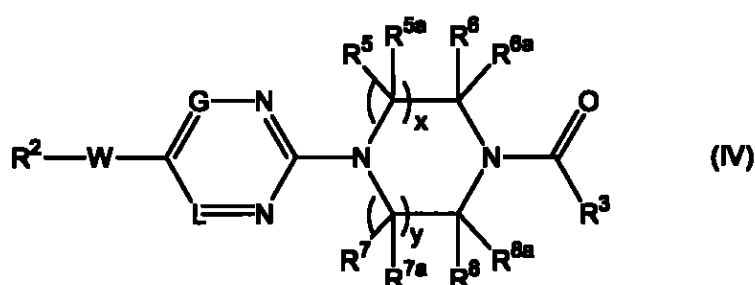
15 o R^5 y R^{5a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

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

20 cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo;

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

En otro de sus aspectos, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula (IV):



donde:

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

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

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} y aralquilo C_7-C_{16} ;

35 R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialqueno C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{16} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

5 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitró, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

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

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

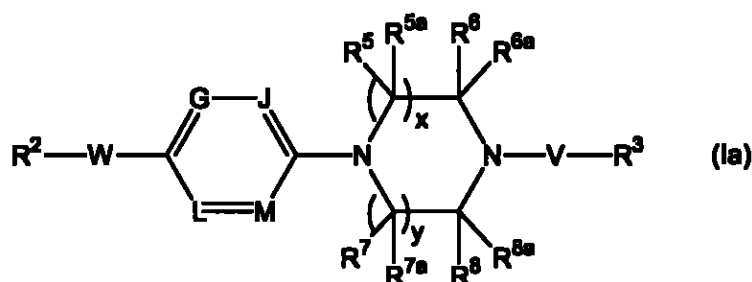
15 o R^5 y R^{5a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

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

20 cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo;

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

En otro de sus aspectos, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) que tiene la siguiente fórmula (Ia):



donde:

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

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

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

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ y aralquilo C₇-C₁₈;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₈, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocidilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₈, heterociclilo C₃-C₁₂, heterocidilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

15 o R³ es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

cada R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, clano, nitro o -N(R⁶)₂;

20 cada R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

25 o R⁵ y R^{5a} juntos o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R⁶ y R^{6a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o uno de los R⁵, R^{5a}, R⁶ y R^{6a} junto con uno de los R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o C₁-C₃alquilo; y

30 cada R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

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

35 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por las SCD en un mamífero, preferente un humano, donde el método se caracteriza por comprender la administración, al mamífero que la necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se ha establecido anteriormente.

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

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una

980057.415PC

enfermedad o afección relacionada con niveles elevados de lípidos, tales como los niveles de lípidos en el plasma, especialmente los niveles elevados de triglicéridos o colesterol, en un paciente que sufra de dichos elevados niveles, donde los métodos comprenden la administración a dicho paciente de una cantidad terapéutica o

5 profilácticamente eficaz de una de las composiciones que se divulgan en este documento.

La presente invención también se relaciona con compuestos novedosos que tienen la capacidad terapéutica de reducir los niveles de lípidos en un animal, especialmente los niveles de triglicéridos y de colesterol.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que
10 comprenden los compuestos de la invención, como se establece, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos
15 del metabolismo lípido, cuando se la administra a un animal, preferentemente a un mamífero y más preferentemente a un paciente humano. En una realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, por ejemplo triglicéridos del plasma o colesterol, antes de que se le administre el compuesto, y dicho compuesto se encuentra presente en una cantidad eficaz para reducir dicho nivel de lípidos.

20 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar, en un paciente, una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), o para prevenir que el paciente desarrolle dicha enfermedad o afección, donde los métodos comprenden administrar a dicho paciente que sufra dicha enfermedad o afección, o que se encuentre a riesgo de desarrollarla, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhiba
25 la actividad de las SCD cuando se administra dicho compuesto al paciente.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una gama de enfermedades que implican al metabolismo lípido utilizando los compuestos identificados por los métodos que se divulgan en este documento. De acuerdo con ello, se divulgan en este documento una serie de compuestos que tienen dicha actividad, basándose en los resultados de una
30 prueba de evaluación para identificar, a partir de una biblioteca de compuestos de prueba, un agente terapéutico que module la actividad biológica de las SCD y que sea útil para tratar en un paciente humano un trastorno o afección relacionada con los niveles en el suero de lípidos tales como los triglicéridos, VLDL, HDL, LDL y/o el colesterol total

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Definiciones

Ciertos grupos químicos nombrados en este documento son seguidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbonos que se encuentran presentes en el grupo químico. Por ejemplo, alquilo C₇-C₁₂ describe un grupo alquilo, que se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y
40 cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ describe un grupo cicloalquilalquilo, que se define a continuación, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que pudieran existir en los sustituyentes del

grupo descrito.

Por lo tanto, de la manera que se utilizan en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los términos siguientes tienen el significado que se indica:

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

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

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

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

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

10 "Tloxo" se refiere al sustituyentes $=\text{S}$.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, no tiene ninguna insaturación, tiene de uno a 12 átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho o de uno a seis átomos de carbono y que se encuentra unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo) y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ (donde *t* es de 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (donde *t* es de 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (donde *t* es de 0 a 2), y $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (donde *t* es de 1 a 2) donde cada uno de los R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido a menos que se indique lo contrario.

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

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

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

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

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

"Alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que

contiene de tres a 12 átomos de carbono. El radical alquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

5 "Alquilo C_6-C_{12} " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de seis a 12 átomos de carbono. El radical alquilo C_6-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo C_7-C_{12} " se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de siete a 12 átomos de carbono. El radical alquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

10 "Alquenilo" se refiere a un grupo radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, tiene de dos a 12 átomos de carbono, preferentemente de dos a ocho átomos de carbono y que se encuentra unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo
15 puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, clano, nitró, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (donde t es de 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (donde t es de 0 a 2) y
20 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada uno R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.
25 "Alquenilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical alquenilo como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. El radical alquenilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquenilo.

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

"Alquileno" y "cadena alquileno" se refieren a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada divalente que une el resto de la molécula a un grupo radical, consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, no contiene ninguna insaturación y tiene de uno a 12 átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, por
35 ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena alquileno puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical por medio de un carbono de la cadena o por medio de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Alquenileno" y "cadena alquenileno" se refieren a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada divalente que une el resto de la molécula a un grupo radical, consiste
40 solamente en átomos de carbono e hidrógeno, contiene al menos un doble enlace y tiene de dos a 12 átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno y similares. La cadena alquenileno está unida al resto de la molécula por medio de un enlace simple y al grupo radical por medio de un enlace simple o doble. Los puntos de

unión de la cadena alquénico al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser por medio de un carbono o de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

5 "Puente alquénico" se refiere a un puente de hidrocarburo lineal o ramificado divalente, que une dos carbonos diferentes de la misma estructura de anillos, consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, no contiene ninguna insaturación y tiene de uno a 12, preferentemente de uno a ocho carbonos, e.g., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. El puente alquénico puede unir dos carbonos cualesquiera dentro de la estructura de anillos.

10 "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente. La parte alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente por un radical alquilo.

"Alcoxi C_1-C_6 " se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene de uno a 6 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

15 "Alcoxi C_1-C_{12} " se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene de uno a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C_1-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

20 "Alcoxi C_3-C_{12} " se refiere a un radical alcoxi como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-R_b$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cada uno de los dos radicales alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

25 "Alcoxialquilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene de dos a 12 átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

30 "Alcoxialquilo C_3 " se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene tres átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo C_3 puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

35 "Alcoxialquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical alcoxialquilo como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

40 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-S(O)_2R_a$ donde R_a es un grupo alquilo grupo como se definió anteriormente. La parte alquilo del radical alquilsulfonilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alquilsulfonilo C_1-C_6 " se refiere a un radical alquilsulfonilo como se definió anteriormente que contiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo alquilsulfonilo C_1-

C_6 puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo alquilsulfonilo.

"Ariilo" se refiere a un sistema monocíclico o policíclico de anillos de hidrocarburos aromáticos que consiste solamente en carbono e hidrógeno y contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 carbonos, donde el sistema de anillos puede ser parcial o completamente saturado. Los grupos ariilo incluyen, entre otros, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término "ariilo" o el prefijo "ar" (tal como en "aralquilo") tiene el fin de incluir radicales ariilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, ariilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterocícliclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterocíclico, heterocícliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alqueno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo, aralquilo, heterocíclico, heterocícliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

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

"Aralquilo C_7-C_{12} " se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene de siete a 12 átomos de carbono. La parte ariilo del radical aralquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del radical aralquilo C_7-C_{12} , puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Aralquilo C_7-C_{19} " se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene de siete a 19 átomos de carbono. La parte ariilo del radical aralquilo C_7-C_{19} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del radical aralquilo C_7-C_{19} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Aralquilo $C_{13}-C_{19}$ " se refiere a un grupo aralquilo como se definió anteriormente que contiene de 13 a 19 átomos de carbono. La parte ariilo del radical $C_{13}-C_{19}$ puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo ariilo. La parte alquilo del radical aralquilo $C_{13}-C_{19}$, puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_d$ donde R_c es un radical

alquenilo como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales arilo como se definió anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquenilo.

"Arioxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$ donde R_b es un grupo arilo como se definió anteriormente. La parte arilo del radical arioxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente.

10 "Arl-alquilo C_1-C_6 " se refiere a un radical de la fórmula $-R_n-R_i$ donde R_n es un radical alquilo no ramificado que tiene de 1 a 6 carbonos y R_i es un grupo arilo unido al carbono terminal del radical alquilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical estable mono o bicíclico de hidrocarburos no aromáticos que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, tiene de tres a 15 átomos de carbono, preferentemente de tres a 12 átomos, es saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término "cicloalquilo" tiene el propósito de incluir radicales que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t)R^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

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

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

40 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_nR_d$ donde R_n es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente por un radical cicloalquilo. La parte alquilo del radical cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se

define anteriormente por un radical alquilo.

"Cicloalquilalquilo C₄-C₁₂" se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se definió anteriormente que tiene de cuatro a 12 átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilalquilo.

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

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

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

"Heterociclilo" se refiere a un radical estable de anillos no aromáticos de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o unidos por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, entre otros, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritlanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término "heterociclilo" tiene el propósito de incluir radicales heterociclilo como se definen anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, clano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (donde t es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (donde t es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (donde t es de 0 a 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada; y cada R¹⁶ es

alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

5 "Heterociclilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que tiene de tres a 12 carbonos. El heterociclilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

10 "Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_hR_h donde R_h es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo. La parte heterociclilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heterociclilo.

15 "Heterocicilalquilo C₃-C₁₂" se refiere a un radical heterocicilalquilo como se definió anteriormente que tiene de tres a 12 carbonos. El radical heterocicilalquilo C₃-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heterocicilalquilo.

20 "Heteroarilo" se refiere a un radical de anillos aromáticos 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. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye sistemas de anillos fusionados o unidos por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de
25 heteroarilos incluyen, entre otros, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo,
30 indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, prazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo. A menos que se indique lo contrario
35 en la especificación, el término "heteroarilo" tiene el fin de incluir radicales heteroarilo que están opcionalmente sustituidos como se define anteriormente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, clano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴,
40 -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (donde t es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (donde t es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (donde t es de 0 a 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{18} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

"Heteroarilo C_1-C_{12} " se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que tiene de uno a 12 átomos de carbono. El grupo heteroarilo C_1-C_{12} grupo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilo C_5-C_{12} " se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que tiene de cinco a 12 átomos de carbono. El grupo heteroarilo C_5-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_r$ donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_r es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

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

"Heteroarilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_r$ donde R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente y R_r es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo. La parte heteroarilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_r$ donde R_b es un radical alquenilo como se definió anteriormente y R_r es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquenilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

"Hidroalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-OH$ donde R_a es un alquilo radical como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquilo en cualquier carbono del radical alquilo. La parte alquilo del grupo hidroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroalquilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical hidroalquilo como se definió anteriormente que contiene de dos a 12 átomos de carbono. La parte alquilo del radical hidroalquilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroxiálquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical hidroxiálquilo como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. La parte álquilo del radical hidroxiálquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo álquilo.

- 5 "Hidroxiálquilo C_7-C_{12} " se refiere a un radical hidroxiálquilo como se definió anteriormente que contiene de siete a 12 átomos de carbono. La parte álquilo del radical hidroxiálquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo álquilo.

- 10 "Hidroxiálqueno" se refiere a un radical de la fórmula $-R_c-OH$ donde R_c es un radical álqueno como se definió anteriormente. El grupo hidroxí puede estar unido al radical álqueno en cualquier carbono del radical álqueno. La parte álqueno del grupo hidroxiálqueno puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo álqueno.

- 15 "Hidroxiálqueno C_2-C_{12} " se refiere a un radical hidroxiálqueno como se definió anteriormente que contiene de dos a 12 átomos de carbono. La parte álqueno del radical hidroxiálqueno C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo álqueno.

- 20 "Hidroxiálqueno C_3-C_{12} " se refiere a un radical hidroxiálqueno como se definió anteriormente que contiene de tres a 12 átomos de carbono. La parte álqueno del radical hidroxiálqueno C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo álqueno.

"Hidroxiálquilo C_1-C_6 " se refiere a un radical de la fórmula $-R_h-OH$ donde R_h es un radical álquilo no ramificado que contiene de uno a seis carbonos y el radical hidroxí está unido al carbono terminal.

- 25 "Trihaloálquilo" se refiere a un radical álquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo. La parte álquilo del radical trihaloálquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo álquilo grupo.

- 30 "Trihaloálquilo C_1-C_6 " se refiere a un radical trihaloálquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a seis carbonos. El trihaloálquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo trihaloálquilo.

- 35 "Trihaloálcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_g$ donde R_g es un grupo trihaloálquilo como se definió anteriormente. La parte trihaloálquilo del grupo trihaloálcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo trihaloálquilo.

"Trihaloálcoxi C_1-C_6 " se refiere a un radical trihaloálcoxi como se definió anteriormente que contiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo trihaloálcoxi C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo trihaloálcoxi.

- 40 "Una estructura de anillos múltiples" se refiere a un sistema de anillos multicíclico que comprende de dos a cuatro anillos donde los mismos se seleccionan independientemente a partir de cicloálquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se definió anteriormente. Cada cicloálquilo puede estar opcionalmente sustituido como se

980057.415PC

define anteriormente para un grupo cicloalquilo. Cada arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo arilo. Cada heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heterociclilo. Cada heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. Los anillos pueden estar unidos entre sí mediante enlaces directos o algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí. Los ejemplos incluyen, entre otros, un radical cicloalquilo sustituido con un grupo arilo; un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo arilo, el cual, a su vez, está sustituido con otro grupo arilo; y así sucesivamente.

10 Por "prodrugas" se tiene el propósito de indicar un compuesto que pueda ser convertido en condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "prodruga" se refiere a un precursor aceptable de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Una prodruga puede ser inactiva cuando se la administra a un paciente que la necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Típicamente, las prodrugas se convierten rápidamente *in vivo* para obtener el compuesto de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. A menudo, el compuesto prodruga ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo de un mamífero (vea, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

20 Se proporciona un tratamiento de las prodrugas en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987; ambas obras se incorporan en su totalidad a este documento por medio de esta referencia.

25 El término "prodruga" también tiene el propósito de incluir todo vehículo covalentemente unido que libere *in vivo* el compuesto activo de la invención cuando dicha prodruga se administra a un mamífero. Las prodrugas de un compuesto de la invención pueden prepararse mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de manera tal que las modificaciones sean escindidas, ya sea por manipulaciones rutinarias o *in vivo*, del compuesto de la invención. Las prodrugas incluyen compuestos de la invención donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando la prodruga del compuesto de la invención se administra a un mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino o mercapto libres, respectivamente. Ejemplos de prodrugas incluyen, entre otros, los derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol o amino de los compuestos de la invención y similares.

35 Por "compuesto estable" y "estructura estable" se tiene el propósito de indicar un compuesto que sea lo suficientemente robusto como para sobrevivir al ser aislado a un nivel de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y ser formulado como un agente terapéutico eficaz.

40 El término "mamífero" incluye a los humanos y a animales domésticos, tales como gatos, perros, porcinos, vacunos, ovejas, cabras, caballos, conejos y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que las circunstancias o eventos que se

980057.415PC

describen a continuación pueden o no ocurrir y que la descripción incluye instancias en las que dichas circunstancias o eventos ocurren e instancias en las que no lo hacen. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no estén sustituidos.

Un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, entre otros, todo adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, colorante, potenciador del sabor, surfactante, humectante, dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsificador que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas [Food and Drug Administration] de los Estados Unidos como aceptable para ser usado en los humanos o animales domésticos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto las sales de adición básica como las de adición ácida.

Una "sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no sean indeseables desde un punto de vista biológico o de otra manera, y que se formen con ácidos inorgánicos tales como, entre otros, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares y con ácidos orgánicos tales como, entre otros, los ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, canfórico, canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, carbónico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glutárico, 2-oxo-glutárico, glicerofosfórico, glicólico, hipúrico, isobutírico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, múico, nafalen-1,5-disulfónico, naftalen-2-sulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pantoico, proplónico, piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-aminosalicílico, sebácico, esteárico, succínico, tartárico, tiociánico, *p*-toluensulfónico, trifluoroacético, undecilénico y similares.

La expresión "sales de adición básica farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no sean indeseables biológicamente o de otra manera. Estas sales se preparan mediante la adición de una base orgánica o inorgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como las resinas de amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente

preferidas son la isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitohexilamina, colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. De la manera en que se utiliza en este documento, el término "solvato" se refiere a un
5 agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas del solvente. Dicho solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidratos, incluyendo monohidratos, dihidratos, hemihidratos, sesquihidratos, trihidratos, tetrahidratos y
10 similares, así como en las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser un verdadero solvato, mientras que en otros casos, el compuesto puede simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

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

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a esa cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se la administra a un mamífero, preferentemente un humano, es
20 suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una enfermedad o afección mediada por SCD en un mamífero, preferentemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" dependerá del compuesto, la afección y su seriedad y la edad del mamífero a ser tratado, pero puede ser determinada de manera rutinaria por una persona con capacitación normal
25 en la técnica que tenga en cuenta sus conocimientos y lo que se enseña en esta divulgación

Los términos "tratar" o "tratamiento", de la manera en que se utilizan en este documento, cubren el tratamiento de una enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un humano, que tenga dicha enfermedad o trastorno de interés e incluyen:

- (i) prevenir que la enfermedad o afección se desarrolle en un mamífero,
30 particularmente, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero no se le ha diagnosticado que la padece;
- (ii) Inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección.

35 Como se usan en este documento, los términos "enfermedad" o "afección" pueden utilizarse de manera indistinta o pueden diferir entre sí en que el desorden o condición en particular puede no tener un agente causante conocido (de manera tal que la etiología no se ha todavía desarrollado) y por lo tanto no se reconoce aún como una enfermedad si no sólo como una afección o síndrome indeseable, cuando los clínicos han identificado un
40 conjunto de síntomas más o menos específicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos

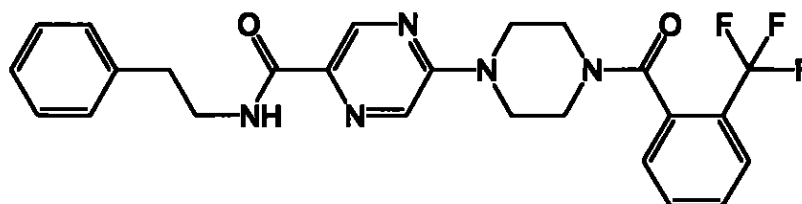
de una estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o como (*D*)- o (*L*)- para los aminoácidos. Debe entenderse que la presente invención incluye todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y las ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)- o (*D*)- y (*L*)- pueden prepararse utilizando
5 sintones o reactivos quirales, o resueltos utilizando técnicas convencionales, tal como HPLC con una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, debe considerarse que los compuestos incluyen ambos isómeros geométricos *E* y *Z*. De la misma manera, se debe entender que están incluidas
10 todas las formas tautoméricas.

Por "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales distintas, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", término que se refiere a dos
15 estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra que puedan ser superpuestas.

Por "tautómero" se refiere a un desplazamiento protónico de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye los tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

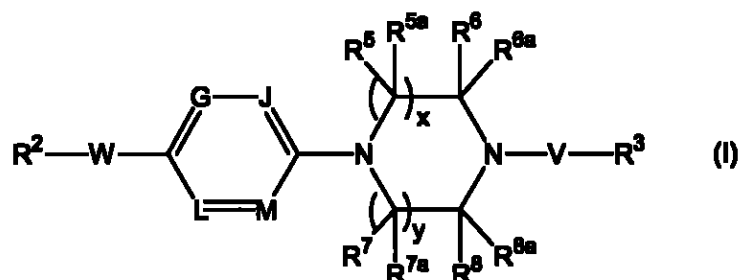
El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura utilizados en este documento emplean y se basan en las características de designación química utilizadas por la versión 7.0.1 de Chemdraw (disponibles a través de CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Para los nombres químicos complejos utilizados en este documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al cual se une. Por ejemplo ciclopropiletilo
20 comprende un núcleo etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, se identifican todos los enlaces, excepto por algunos átomos de carbono que se suponen que están unidos a un número de átomos de hidrógeno suficiente como para completar la valencia.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) como se establece anteriormente en el Resumen de la Invención, donde *x* e *y* son cada uno 1; *W* es -N(*R*¹)C(O)-; *V* es -C(O)-; *J* y *L* son ambos -N=; *G* y son ambos -C(*R*⁴)=; *R*¹, *R*⁴, *R*⁵, *R*^{5a}, *R*⁶, *R*^{6a}, *R*⁷, *R*^{7a}, *R*⁸ y *R*^{8a} son cada uno hidrógeno; *R*² es 2-feniletilo (fenetilo) y *R*³ es 2-trifluorometilfenilo, es decir, el compuesto de la fórmula siguiente:



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

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



W se describe, por ejemplo, como $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, o $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; y V se describe como $-C(O)-$, $-C(S)-$ o $-C(R^{10})-$. Esta descripción tiene el propósito de describir un grupo W unido al grupo R^2 de la siguiente manera: $R^2-N(R^1)C(O)-$, $R^2-C(O)N(R^1)-$ o $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; y tiene el propósito de describir un grupo V unido al grupo R^3 de la siguiente manera: $-C(O)-R^3$, $-C(R^{10})-R^3$, o $-C(S)-R^3$. En otras palabras, la descripción de los grupos de unión W y V debe leerse de izquierda a derecha vista la forma en que la fórmula (I) se muestra precedentemente.

Realizaciones de la invención

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

De esta realización, una realización particular son compuestos donde x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es $-N(R^1)C(O)-$; V es $-C(O)-$; J y M son cada uno $-C(R^4)=$; R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ; cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi,

trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

De esta realización, una realización particular son compuestos donde x e y son cada uno 1; cada R^4 es hidrógeno; y R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} son cada uno hidrógeno.

De esta realización, una realización particular son compuestos donde R^3 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxil C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

De esta realización, una realización particular son compuestos donde R^2 es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquialquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{10} , heterociclialquilo C_3-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6 , C_1 trihaloalquilo $-C_6$ y trihaloalcoxil C_1-C_6 .

De esta realización, una realización particular son compuestos donde que R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo o trihaloalquilo C_1-C_6 .

De esta realización, una realización particular son compuestos donde R^2 es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} o hidroxialquenilo C_2-C_{12} .

De la realización principal de los compuestos de la fórmula (II) como se establece precedentemente, otra realización son compuestos donde x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es $-C(O)N(R^1)-$; V es $-C(O)-$; J y M son cada uno $-C(R^4)=$; R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ; cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

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

De la realización principal de los compuestos de la fórmula (II), otra realización son compuestos donde x e y son independientemente de 1, 2 o 3; W es $-O-$, $-N(R^1)-$ o $-S(O)_t-$ (donde t es 0, 1 o 2); V es $-C(O)-$; J y M son cada uno $-C(R^4)=$; R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ; cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro

o $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

De la realización principal del compuesto de la fórmula (II), otra realización son compuestos donde x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3; W es $-N(R^1)S(O)_2$ o $-S(O)_2N(R^1)-$; V es $-C(O)-$; J y M son cada uno $-C(R^4)=$; R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ; cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

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

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

Una realización de las realizaciones precedentes son compuestos donde x e y son cada uno 1; cada R^4 es hidrógeno; y R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} son cada uno hidrógeno.

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

De esta realización, otra realización en particular son compuestos donde x e y son cada uno 1; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} , clcoalquilo C_3-C_{12} , clcoalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{19} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicllalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido; cada R^4 es hidrógeno; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} es hidrógeno; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

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

De esta realización, otra realización en particular son compuestos donde R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 y trihaloalquilo C_1-C_6 ; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 .

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

De esta realización, una realización en particular son compuestos donde x e y son cada uno 1; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , hidroalquilo C_2-C_{12} , hidroalqueno C_2-C_{12} , alcoalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{12} , heterociclo C_3-C_{12} , heterociclalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido; cada R^4 es hidrógeno; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} es hidrógeno; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

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

De esta realización, una realización en particular son compuestos donde R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 y trihaloalquilo C_1-C_6 ; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 .

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

De esta realización, una realización en particular son compuestos donde x e y son cada uno 1; cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , hidroalquilo C_2-C_{12} , hidroalqueno C_2-C_{12} , alcoalquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{12} , heterociclo C_3-C_{12} ,

980057.415PC

heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_1 ; R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{10} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , C_1-C_{12} heteroarilo y C_3-C_{12} heteroarilalquilo; cada R^4 es hidrógeno; y cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} es hidrógeno.

De esta realización, una realización en particular son compuestos donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{10} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, clano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

En los siguientes Esquemas de Reacción y Ejemplos de este documento se divulgan realizaciones específicas de los compuestos de la invención.

En otra realización, la invención proporciona métodos para tratar en un mamífero una enfermedad o afección mediada por la esteroil-CoA desaturasa(SCD), donde el método se caracteriza por comprender la administración a un mamífero que la necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas (II), (III), (IV) o (Ia) como se han fijado precedentemente.

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas (II), (III), (IV) o (Ia) como se han fijado precedentemente.

En otra realización, los métodos de la invención se dirigen al tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por la esteroil-CoA desaturasa(SCD), especialmente la SCD humana (hSCD), preferentemente las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y con los trastornos del metabolismo lipídico, y especialmente con enfermedades relacionadas con niveles elevados de lípidos del plasma, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y similares, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos de la invención. En una realización, la invención se relaciona con una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo lipídico, cuando se administra dicha composición a un animal, preferentemente a un mamífero y más preferentemente a un paciente humano. En una realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales como triglicéridos o colesterol, antes de la administración del compuesto de la invención y dicho compuesto se encuentra presente en una cantidad eficaz para reducir el nivel de dichos lípidos.

Utilidad y pruebas de los compuestos de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para utilizar dichos compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente la SCD humana (hSCD), preferentemente las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo lípido, y especialmente con una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípidos en el plasma, especialmente la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y similares, mediante la administración, a un paciente que necesite dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un agente que module, especialmente que inhiba, la SCD.

En general, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente por una enfermedad, o prevenir que dicho paciente la sufra, relacionada con la dislipidemia y/o un trastorno del metabolismo lípido, donde los niveles de lípidos en un animal, especialmente un ser humano, se encuentren fuera del rango normal (es decir, un nivel anormal de lípidos tal como niveles elevados de lípidos en el plasma), especialmente niveles más altos que los normales, preferentemente cuando dicho lípido sea un ácido graso, tal como un ácido graso acomplejado o libre, triglicéridos, fosfolípidos o colesterol, tal como cuando los niveles de colesterol LDL son altos o los niveles de colesterol HDL son bajos o una combinación de ello, donde dicha afección o enfermedad relacionada con lípidos está mediada por SCD, donde el método comprende la administración a un animal, tal como un mamífero, especialmente un paciente humano, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención donde el compuesto modula la actividad de la SCD, preferentemente de la SCD1 humana.

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

El valor general de los compuestos de la invención para la modulación, especialmente la inhibición, de la actividad de la SCD puede determinarse utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo 33 más abajo. Alternativamente, el valor general de los compuestos para tratar trastornos y enfermedades puede establecerse mediante modelos animales estándar de la industria para demostrar la eficacia de los compuestos para el tratamiento de la obesidad, diabetes o niveles elevados de triglicéridos o colesterol o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Dichos modelos incluyen las ratas *fa/fa* obesas de Zucker (disponibles a través de Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)) o las ratas adiposas diabéticas de Zucker (ZDF/GmiCr-*fa/fa*) (disponibles a través de Charles River Laboratories (Montréal, Quebec)).

Los compuestos de esta invención son inhibidores de la delta-9 desaturasas y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los humanos y otros organismos, incluyendo aquellas enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de una actividad biológica aberrante de las delta-9 desaturasas o que pueden ser aliviadas por modulación de la actividad biológica de las delta-9 desaturasas.

De la manera en que se define en este documento, una enfermedad o afección mediada por SCD incluye, entre otras, una enfermedad o afección que sea, o este

relacionada con, la enfermedad cardiovascular, las dislipidemias (incluyendo, entre otros, los trastornos de los niveles en suero de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, el Índice de Desaturación de los ácidos grasos (por ejemplo, el cociente de ácidos grasos 18:1/18:0, u otros ácidos grasos, como se define en otras partes de este documento), colesterol y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol (incluyendo los trastornos caracterizados por el déficit de transporte de colesterol inverso), hiperlipidemia combinada familiar, enfermedad de las arterias coronarias, aterosclerosis, enfermedad del corazón, enfermedad cerebrovascular (incluyendo, entre otras, apoplejía, apoplejía isquémica, ataque isquémico transitorio-(TIA por sus siglas en inglés)), enfermedad vascular periférica y retinopatía isquémica. En una realización preferida, los compuestos de la invención incrementarán, en un paciente, los niveles de HDL y/o reducirán los niveles de triglicéridos y/o reducirán los niveles de LDL o del colesterol no HDL.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye el síndrome metabólico (incluyendo, entre otras, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (incluyendo, entre otros, obesidad, sobrepeso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con la leptina. En una realización preferida, los compuestos de la invención pueden ser utilizados para tratar la diabetes mellitus y la obesidad.

Como se utiliza en este documento, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido que se utiliza para describir una condición que comprende combinaciones de diabetes tipo II, tolerancia menoscabada a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, tamaño abdominal incrementado, hipertrigliceridemia, bajo HDL, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye el hígado adiposo, esteatosis hepática, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés), hepatitis alcohólica, adiposidad aguda del hígado, hígado adiposo del embarazo, hepatitis inducida por drogas, eritrohepática protoporfiria, trastornos de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma y condiciones relacionadas con las mismas.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye, entre otras, una enfermedad o afección que es o que está relacionada con la hipertrigliceridemia primaria o secundaria o a otro trastorno o enfermedad tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica familiar, deficiencias de la lipoproteína lipasa, deficiencias de la apolipoproteína (tal como deficiencia de ApoCII o de ApoE) y similares o hipertrigliceridemia de etiología desconocida o no especificada.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye un trastorno de los ácidos grasos polinsaturados (PUFA) o un trastorno de la piel, incluyendo, entre otros, eczema, acné, psoriasis, formación o prevención de cicatrices queloides, enfermedades relacionadas con la producción o secreciones de las membranas mucosas, tales como

ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de cera y similares.

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

- 5 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye, entre otras, una enfermedad o afección que es un está relacionada con cáncer, neoplasia, malignidad, metástasis, tumores (benignos o malignos), carcinogénesis, hepatomas y similares.

- 10 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una afección en que se desea aumentar la masa magra corporal o muscular, como por ejemplo cuando se desea incrementar el rendimiento a través del desarrollo muscular. También se incluyen en este documento miopatías y miopatías de lípidos tales como las deficiencias de las camitina palmitotransferasas (CPT I o CPT II). Tales tratamientos son útiles para los humanos y en la cría de animales, incluyendo para la administración a bovinos, porcinos y aves domésticas o cualquier otro animal para reducir la producción de triglicéridos y/o
- 15 proporcionar productos de carne más magra y/o animales más saludables.

Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que sea o esté relacionada con enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, esclerosis múltiple, enfermedades del ojo y trastornos inmunitarios.

- 20 Una enfermedad o afección mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que sea o esté relacionada con enfermedades o infecciones causadas o relacionadas con virus, entre otros, todos los virus de ARN de cadena positiva, coronavirus, virus del SARS, coronavirus asociado al SARS, togavirus, picornavirus, Coxsackievirus, virus de la fiebre amarilla, Flaviviridae, ALFAVIRUS (TOGAVIRIDAE) incluidos el virus de la rubéola, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis equina occidental, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de Sindbis, virus del
- 25 boque de Semliki, virus de Chikungunya, virus de O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus de Mayaro, alfavirus; ASTROVIRIDAE incluidos astrovirus, astrovirus humano; CALICIVIRIDAE incluidos exantema vesicular del virus porcino, virus de Norwalk, calicivirus, calicivirus bovino, calicivirus porcino, virus de la hepatitis E; CORONAVIRIDAE
- 30 incluidos coronavirus, virus del SARS, virus de la bronquitis infecciosa de las aves, coronavirus bovino, coronavirus canino, virus de la peritonitis infecciosa felina, coronavirus 299E humano, coronavirus OC43 humano, virus de la hepatitis murina, virus de la diarrea epidémica porcina, virus de la encefalomielitis hemoaglutinante porcina, virus de la gastroenteritis transmisible porcina, coronavirus de la rata, coronavirus del pavo,
- 35 coronavirus del conejo, virus de Berne, virus de Breda; FLAVIVIRIDAE incluidos el virus de la hepatitis C, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis de St. Louis, grupo dengue, virus de la hepatitis G, virus de la encefalitis B japonesa, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus de la encefalitis de Europa Central transmitido por la garrapata, virus de la encefalitis del Lejano Oriente transmitido por la garrapata, virus
- 40 del bosque de Kyasanur, virus de la enfermedad de Louping, virus de Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de Kumlinge, virus de Absetarov anzalova hypr, virus Ilheus, virus de la encefalitis de Rocío, virus de Langat, pestivirus, virus de la diarrea vírica bovina, virus del cólera del cerdo, grupo Río Bravo, grupo Tyuleni, grupo Ntaya,

grupo Uganda S, grupo Modoc; PICORNAVIRIDAE incluidos el virus Coxsackie A, rinovirus, virus de la hepatitis A, virus de la encefalomiocarditis, mengovirus, virus ME, poliovirus humano 1, Coxsackie B; POTYVIRIDAE incluidos el potivirus, Rymovirus, Bymovirus. Además, puede ser una enfermedad causada por, o vinculada con, los virus de la hepatitis virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y similares. Las infecciones virósicas que se pueden tratar incluyen aquellas donde el virus emplea un ARN intermediario como parte del ciclo replicativo (hepatitis o VIH); además, puede ser una enfermedad o infección causada por, o vinculada con, los virus de ARN de cadena negativa, como los virus de la influenza y parainfluenza.

Los compuestos identificados en esta especificación inhiben la desaturación de diversos ácidos grasos (tales como la desaturación C9-C10 del estearoil-CoA) que se logra mediante las delta-9 desaturasas, tal como la stearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1). De esta manera los compuestos inhiben la formación de diversos ácidos grasos y los siguientes metabolitos corriente abajo de los mismos. Esto puede llevar a una acumulación de estearoil-CoA o palmitoil-CoA y otros precursores corriente arriba de diversos ácidos grasos, lo que puede dar origen a un bucle de realimentación negativa que cause un cambio global en el metabolismo de los ácidos grasos. Cualquiera de estas consecuencias puede ser finalmente responsable del beneficio terapéutico global provisto por estos compuestos.

Típicamente, un agente terapéutico inhibidor de SCD exitoso satisfecerá algunos o todos los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe ser del 20% o superior. La eficacia del modelo animal es menor que aproximadamente 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg y la dosis humana objetivo es entre 50 y 250 mg/70 kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este rango ("mg/kg" significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al que se le administra el compuesto). El índice terapéutico (o cociente de dosis tóxica a dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (expresada por el valor de CI_{50}) debe ser menor que 10 μ M, preferentemente menor que 1 μ M y más preferentemente menor que 50 nM. La CI_{50} ("Concentración Inhibitoria - 50%") es una medida de la cantidad del compuesto requerida para lograr una inhibición del 50% de la actividad de la SCD, en un período de tiempo específico, en una prueba de la actividad biológica de la SCD. Cualquier proceso que pueda utilizarse para medir la actividad de las enzimas SCD, preferentemente las enzimas SCD de ratón o humanas, puede ser utilizado para probar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención para inhibir dicha actividad SCD. Los compuestos de la invención muestran una CI_{50} en un ensayo microsómico de 15 minutos preferentemente menor que 10 μ M, menor que 5 μ M, menor que 2,5 μ M, menor que 1 μ M, menor que 750 nM, menor que 500 nM, menor que 250 nM, menor que 100 nM, menor que 50 nM y más preferentemente menor que 20 nM. El compuesto de la invención puede mostrar una inhibición reversible (es decir, una inhibición competitiva) y preferentemente no inhibe otras proteínas que se unan al hierro. La dosificación requerida preferentemente no debe ser mayor que aproximadamente una a dos veces por día o con las comidas.

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de SCD se

logró fácilmente utilizando la enzima SCD y el procedimiento de prueba microsómica descrito por Brownlie et al, *supra*. Cuando fueron evaluados mediante esta prueba, los compuestos de la invención tuvieron menos de un 50% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μ M del compuesto ensayado, preferentemente de menos de un 40% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μ M del compuesto ensayado, más preferentemente de menos de un 30% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μ M del compuesto ensayado y, aún más preferentemente, de menos de un 20% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μ M del compuesto ensayado, demostrando esa manera que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la actividad de la SCD.

Estos resultados proveen la base para analizar la relación estructura-actividad (SAR por sus siglas en inglés) entre los compuestos de prueba y la SCD. Ciertos grupos R tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis SAR es una de las herramientas que aquellos capacitados en la técnica pueden ahora emplear para identificar realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para su uso como agentes terapéuticos.

Otros métodos para evaluar los compuestos divulgados en este documento se encuentran fácilmente disponibles para aquellos capacitados en la técnica. Por lo tanto, dicho contacto puede además lograrse *in vivo*. En una de tales realizaciones, el contacto en el paso (a) se logra administrando dicho agente químico a un animal que sufra un trastorno relacionado con un triglicérido (TG)- o una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y, subsecuentemente, detectando el cambio en el nivel de triglicéridos en el plasma en dicho animal, identificándose así un agente terapéutico útil para el tratamiento de un trastorno relacionado con un triglicérido (TG)- o una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En tal realización, el animal puede ser un ser humano, tal como un paciente humano que sufra dicho trastorno y necesite un tratamiento del mismo.

En algunas realizaciones específicas de tales procesos *in vivo*, dicho cambio en la actividad de SCD1 en dicho animal es una disminución de la actividad, preferentemente cuando dicho agente modulante de la SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de la delta-5 desaturasa, delta-6 desaturasa o sintetasa de ácidos grasos.

Los sistemas modelos útiles para la evaluación de los compuestos pueden incluir, entre otros, el uso de microsomas del hígado, por ejemplo de ratones que hayan sido mantenidos con una dieta alta en carbohidratos, o de donantes humanos, incluyendo personas que sufran de obesidad. Se pueden utilizar también líneas celulares inmortalizadas, tales como HepG2 (del hígado humano), MCF-7 (del cáncer de mama humano) y 3T3-L1 (de adipocitos de ratón). También son útiles para probar los compuestos de la invención las líneas celulares primarias, tales como los hepatocitos primarios de ratón. Cuando se utilizan animales enteros, también pueden utilizarse ratones como fuente de hepatocitos primarios cuando los ratones se mantuvieron con una dieta alta en carbohidratos para aumentar la actividad de la SCD en los microsomas y/o elevar los niveles de triglicéridos en el plasma (es decir, la relación 18:1/18:0); alternativamente, se pueden utilizar ratones con una dieta normal o con niveles normales de triglicéridos. Se encuentran también disponibles modelos de ratón que emplean

ratones transgénicos diseñados para la hipertrigliceridemia así como la base de datos del fenoma de ratón. También son útiles como modelos animales los conejos y los hámsteres, particularmente aquellos que expresan la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP por sus siglas en inglés).

5 Otro método apropiado para determinar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención es medir indirectamente su impacto sobre la inhibición de la enzima SCD midiendo el Índice de Desaturación de un sujeto después de la administración del compuesto. La expresión "Índice de Desaturación" de la manera en que se emplea en esta especificación significa el cociente del producto sobre el sustrato para la enzima SCD
10 medida en una muestra dada de tejido. Esto puede calcularse utilizando tres ecuaciones distintas: 18:1n-9/18:0 (ácido oléico sobre ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico) y/o 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (midiendo todo los productos de reacción de la desaturación 16:0 sobre el sustrato 16:0). El Índice de Desaturación se mide principalmente en triglicéridos del plasma o del hígado, pero
15 también puede medirse en otras fracciones lipídicas seleccionadas de una diversidad de tejidos. En términos generales, el Índice de Desaturación es una herramienta para la determinación de perfiles de lípidos en el plasma.

Diversas enfermedades y trastornos humanos son el resultado de la actividad biológica aberrante de la SCD1 y pueden aliviarse modulando dicha actividad biológica
20 utilizando los agentes terapéuticos de la invención.

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

Para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, se debe entender por cierto que la referencia a ejemplos específicos de soluciones amortiguadoras, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares no tiene ningún fin limitativo, sino que
30 se debe interpretar que se incluyen todos los materiales relacionados que una persona capacitada normalmente en la técnica debería reconocer como de interés o valor en el contexto específico en el cual se hace esta presentación. Por ejemplo, es a menudo posible sustituir un sistema amortiguador o un medio de cultivo por otro y todavía lograrse resultados similares si no idénticos. Aquellos capacitados en la técnica tendrán el
35 conocimiento adecuado de tales sistemas y metodologías de manera tal de ser capaces, sin necesidad de una experimentación indebida, de hacer tales sustituciones que sean óptimas para los fines los cuales se utilizan los métodos y procedimientos divulgados en este documento.

Composiciones farmacéuticas de la invención y su administración

40 La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención divulgada en este documento. En una realización, la presente invención se relaciona con una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una

980057.415PC

cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos o tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos del metabolismo lípido, cuando se la administra a un animal, preferentemente un mamífero y más preferentemente a un paciente humano. En una realización de dicha composición, el paciente tiene un nivel elevado de lípidos, tales como triglicéridos o colesterol elevados, antes de la administración de dicho compuesto de la invención y el compuesto de la invención se encuentra presente en una cantidad eficaz como para reducir dicho nivel de lípidos.

Las composiciones farmacéuticas útiles en este caso también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier diluyente o excipiente apropiado, que incluya algún agente farmacéutico que no induzca la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que reciba la composición, la que debe ser administrada sin ninguna toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, líquidos, por ejemplo agua, solución salina, glicerina, etanol y similares. Un tratamiento amplio de los vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

Las personas capacitadas en el arte saben cómo determinar las dosis apropiadas de los compuestos para utilizar en el tratamiento de las enfermedades y trastornos contemplados en este documento. Las dosis terapéuticas se identifican generalmente mediante un estudio del rango de dosificación en los humanos que se basa en pruebas preliminares obtenidas a partir de estudios con animales. La dosis debe ser suficiente para producir un beneficio terapéutico deseado sin causar efectos colaterales indeseables en el paciente. El rango de dosificación preferido para un animal es de 0,001 mg/kg a 10.000 mg/kg, incluyendo 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg y 2,0 mg/kg, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este rango. El esquema posológico puede ser de una a dos veces por día, aunque una dosificación más o menos a menudo puede ser satisfactoria.

Las personas capacitadas en la técnica también están familiarizadas con la determinación de los métodos de administración (oral, intravenoso, inhalación, subcutáneo, etc.), las formas de dosificación, los excipientes farmacéuticos apropiados y otras cuestiones pertinentes a la entrega de los compuestos a un sujeto que los necesita.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la misma pueden utilizarse en estudios *in vitro* o *in vivo* como agentes ejemplares con fines comparativos para encontrar otros compuestos que también sean útiles en el tratamiento de las diversas enfermedades divulgadas en este documento o en la protección contra de las mismas.

Preparación de los compuestos de la invención

Se entiende que en la descripción siguiente, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variaciones de las fórmulas representadas sólo si tales contribuciones resultan en compuestos estables.

Las personas capacitadas en la técnica también apreciarán que en el proceso descrito a continuación los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores apropiados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxil, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores

apropiados para el hidroxil incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, *t*-butyldimethylsililo, *t*-butyldiphenylsililo o trimethylsililo), tetrahydropyranyl, benzyl y similares. Los grupos protectores apropiados para el amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl y similares. Los grupos protectores apropiados para el mercapto incluyen -C(O)-R^a (donde R^a es alkyl, aryl o arylalkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl y similares. Los grupos protectores apropiados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alkyl, aryl o arylalkyl.

Los grupos protectores pueden ser agregados o separados mediante técnicas estándar que son muy conocidas por las personas capacitadas en la técnica y como se describe en este documento.

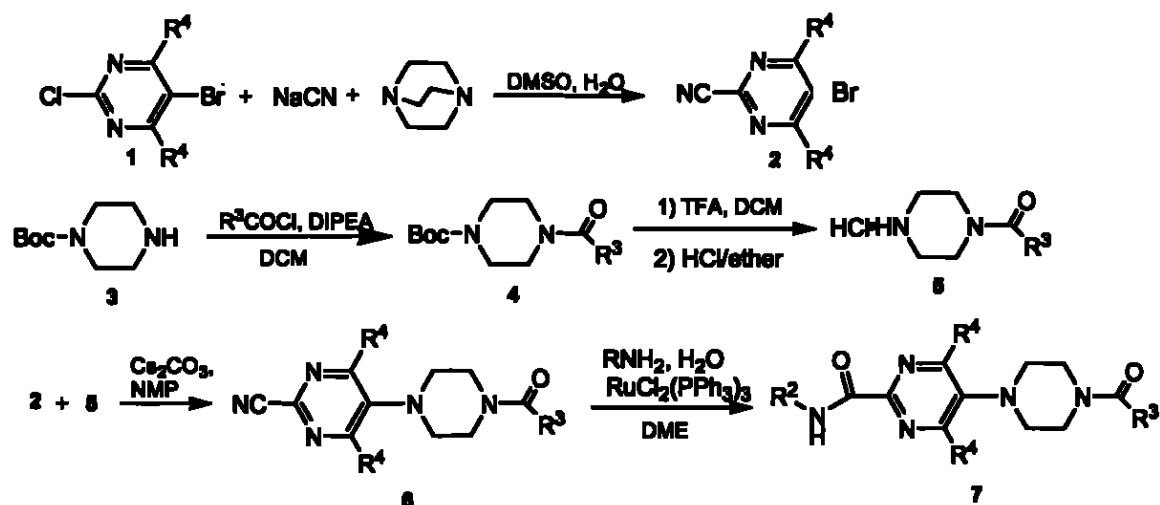
El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. El grupo protector puede ser también una resina polimérica tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotriilo.

Las personas capacitadas en la técnica también apreciarán que, aunque dichos derivados protegidos de los compuestos de esta invención puedan no tener una actividad farmacológica, los mismos pueden ser administrados a un mamífero y luego metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por lo tanto ser descritos como "prodrugs". Todas las prodrugs de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del ámbito de la misma.

Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para producir los compuestos de esta invención. Se entiende que una persona que esté capacitada en la técnica sería capaz de hacer estos compuestos mediante métodos similares o por métodos conocidos por aquellos capacitados en la técnica. En general, los compuestos de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes de información conocidas por aquellos capacitados en la técnica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition (Wiley, December 2000)) o prepararse de la manera en que se describe en esta invención.

En general, los compuestos de la fórmula (I) de la invención donde W es -NHC(O)-, V es -C(O)-, G es -N=, L es -N=, J es -C(R⁴)= y M es -C(R⁴)= pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 1.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser

5 preparados

por métodos conocidos por las personas capacitadas en la técnica o por los métodos divulgados en este documento. En general, de acuerdo con el esquema de reacción precedente, los compuestos de la invención se preparan de la siguiente manera:

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

15 **Compuesto 5.** A una solución agitada de 1-Boc-piperazina (3) en diclorometano se agrega el cloruro ácido apropiado como una solución en diclorometano ante la presencia de *N*-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y se apaga entonces con agua. La fase orgánica se lava con H₂O y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y entonces se concentra al vacío para obtener el producto 4. Sin ninguna purificación adicional, el compuesto 4 se disuelve en un exceso de ácido clorhídrico en éter y se concentra para obtener el compuesto sólido incoloro 5.

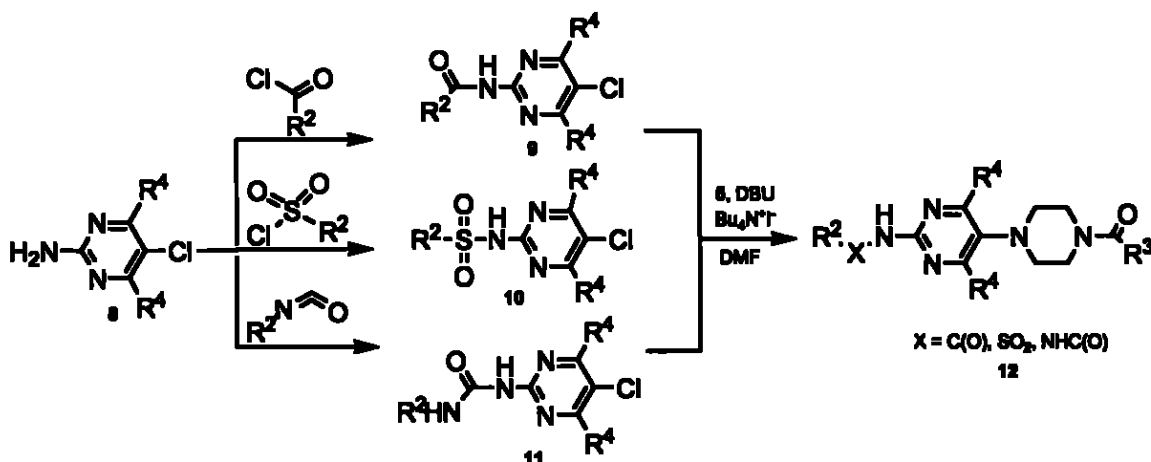
20 **Compuesto 6.** Se calienta una mezcla de los compuestos 2 y 5 y carbonato de

cesio en NMP. La mezcla reaccionante se enfría a temperatura ambiente, se concentra al vacío, se agrega agua y se extrae con diclorometano para obtener el compuesto 6.

Compuesto 7. Se calienta una mezcla de un compuesto 6, la amina apropiada y cloruro de trifetilfosforutenio (cantidad catalítica) en DME y agua. La mezcla reaccionante se enfría a temperatura ambiente, se separa el solvente al vacío, se agrega agua y se extrae con etiléter. La capa orgánica se lava con una solución de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra para obtener compuesto 7.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención donde W es -C(O)NH-, -SO₂NH- y -NHC(O)NH-, V es -C(O)-, G es -N=, L es -N=, J es -C(R⁴)= y M es -C(R⁴)= pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 2.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos conocidos por las personas capacitadas en la técnica o por los métodos divulgados en este documento. En general, de acuerdo con el esquema de reacción precedente, los compuestos de la invención se preparan de la siguiente manera:

Compuestos 9, 10. A una solución agitada de 2-amino-5-cloropirimidina (8) en diclorometano se agrega el cloruro ácido o cloruro de sulfonilo apropiado como una solución en diclorometano ante la presencia de trietilamina. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre MgSO₄ y entonces se concentra al vacío para obtener el producto 9 o 10.

Compuesto 11. A una solución agitada de 2-amino-5-cloropirimidina (8) en etanol anhidro se agrega el isocianato apropiado en presencia de trietilamina. La mezcla resultante se concentra al vacío. La cristalización del residuo de éter/hexano da el producto 11.

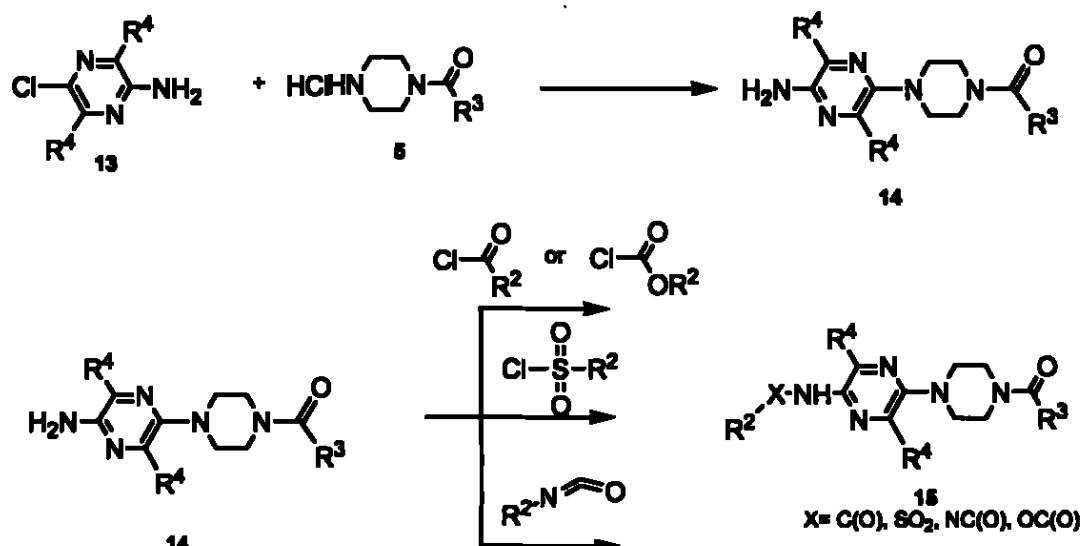
Compuesto 12. Una solución del compuesto 9, 10 o 11 en DMF se trata con el compuesto 5. La mezcla se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y con NaCl saturado y entonces se seca sobre MgSO₄. La fase orgánica se concentra al vacío para obtener producto 12.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención donde W es -C(O)NH-, -SO₂NH- y -NHC(O)NH-, V es C(O), G es C(R⁴), L es N, J es N y M es C(R⁴)

980057.415PC

pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 3.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



5 Los materiales de partida para el esquema de reacción precedente se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos conocidos por las personas capacitadas en la técnica o por los métodos divulgados en este documento. En general, de acuerdo con el esquema de reacción precedente, los compuestos de la

10 **Compuesto 14.** Se calienta una mezcla de 2-amino-5-cloro-pirazina (13) y el compuesto 5. A la mezcla reaccionante, luego de enfriarla a temperatura ambiente, se agrega NaOH 1N y diclorometano y se extrae la capa acuosa con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía rápida (flash) para obtener el producto deseado

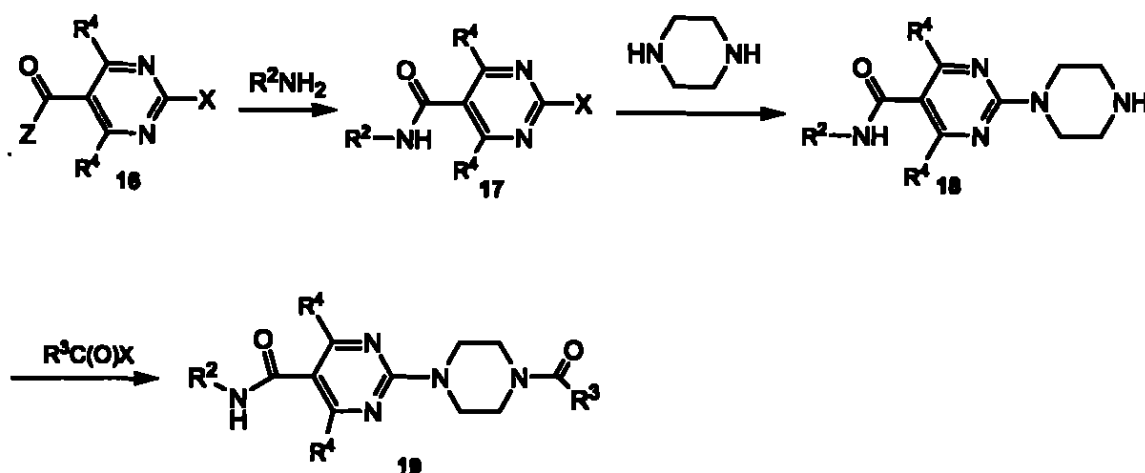
15 14.

Compuesto 15. A una solución agitada del compuesto 14 en DMF anhidro se agrega el isocianato apropiado y se calienta la mezcla. La mezcla se concentra al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida (flash) para obtener el producto deseado 15.

20 A una solución agitada del compuesto 14 en DCM se agrega el cloruro del ácido carboxílico, cloroformiato o cloruro de sulfonilo apropiado ante la presencia de trietilamina. La mezcla resultante se agita y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con H₂O y con NaCl saturado, se seca sobre MgSO₄ y entonces se concentra al vacío para obtener el producto deseado 15.

25 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) de esta invención donde W es -NHC(O)-, V es C(O), G es C(R⁴), L es C(R⁴), J es N y M es N pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 4.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



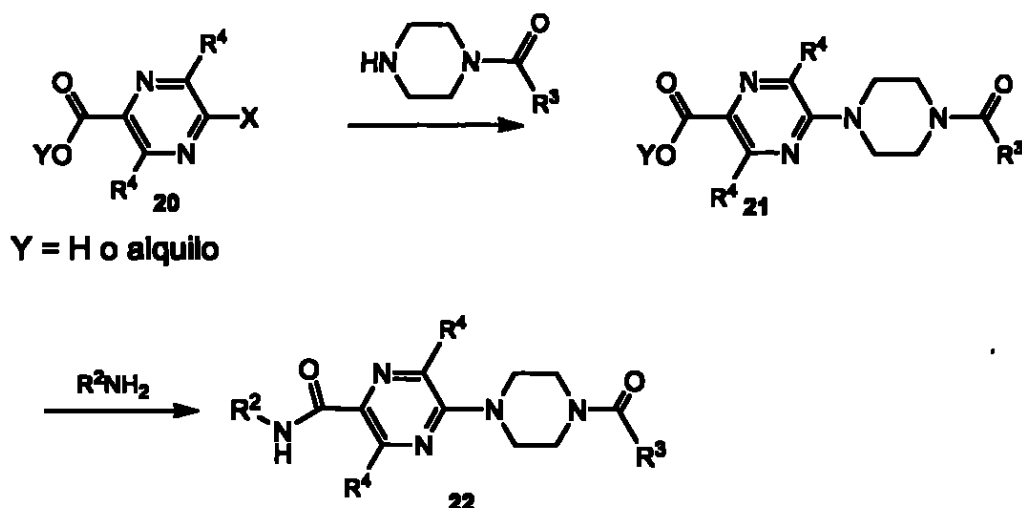
El compuesto 16 puede utilizarse como material de partida. En el compuesto 16, X es un grupo saliente tal como cloro o sulfonilo. El compuesto sulfonilo puede prepararse a partir de X = SMe mediante oxidación utilizando un oxidante tal como, entre otros, ácido *m*-cloroperoxibenzoico. Z puede ser hidroxilo (ácido), alcoxilo (éster) o halo (haluro de acilo). En general, el ácido puede obtenerse tratando el éster correspondiente con una base tal como, entre otras, hidróxido de litio. El haluro de acilo, tal como cloruro de acilo, puede formarse haciendo reaccionar el ácido con cloruro de tionilo. Partiendo del compuesto 16, se puede sintetizar el compuesto 18 ya sea formando primero el enlace amida mediante la reacción con una amina R^2NH_2 apropiada seguido de la introducción de la porción piperazina o viceversa (comenzando de un éster). Partiendo de un ácido, las condiciones acoplantes tal como, entre otras, hidroxibenzotriazol/1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/diisopropiletilamina/diclorometano se pueden utilizar para formar la amida mediante la reacción con la amina R^2NH_2 . Alternativamente, partiendo de un éster, la amida puede producirse mezclando el éster con la amina R^2NH_2 y calentando en un horno de microondas, o ante la presencia de cianuro de sodio. Alternativamente, partiendo de un haluro de acilo tal como cloruro de acilo, la amida puede obtenerse haciendo reaccionar con la amina R^2NH_2 ante la presencia de una base tal como, entre otras, trietilamina en un solvente tal como, entre otros, diclorometano. La porción piperazina puede introducirse utilizando ya sea piperazina o piperazina protegida, por ejemplo, *tert*-butiloxycarbonilpiperazina. Si se utiliza la piperazina protegida, se puede llevar a cabo un paso de desprotección mediante el tratamiento con un ácido tal como, entre otros, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

La reacción de 18 con un cloruro de acilo apropiado ante la presencia de una base tal como, entre otras, diisopropiletilamina en un solvente tal como, entre otros, diclorometano da el producto deseado 19.

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

ESQUEMA DE REACCIÓN 5

00114



El compuesto 20 puede utilizarse como material de partida. En el compuesto 20, X es un grupo saliente tal como un grupo cloro. La reacción del compuesto 20 con la base libre de 5 ante la presencia de una base tal como, entre otras, carbonato de potasio y yoduro de tetrabutilamonio en un solvente tal como, entre otros, dimetoxietano produce la formación del compuesto 21. En el compuesto 21, Y puede ser hidroxí (ácido) o alkoxi (éster). En general, el ácido puede obtenerse mediante el tratamiento del éster correspondiente con una base tal como, entre otras, hidróxido de litio. Partiendo de un ácido, las condiciones de acoplamiento tales como, entre otros, hidroxibenzotriazol/1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/diisopropiletilamina/diclorometano pueden utilizarse para formar la amida 22 mediante la reacción con la amina R^2NH_2 apropiada. Alternativamente, partiendo de un éster, la amida 22 puede producirse mezclando el éster con la amina R^2NH_2 y calentando en un horno de microondas, o ante la presencia de cianuro de sodio.

PREPARACIÓN 1

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

A. A una solución agitada de 1-Boc-piperazina (1,96 g, 10,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó cloruro de 2-trifluorometilbenzilo (2,09 g, 10,0 mmol) como una solución en diclorometano ante la presencia de trietilamina (3 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y entonces se apagó con agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y entonces se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un sólido amarillo pálido que se utilizó en el siguiente paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B. Una solución del compuesto obtenido anteriormente (10 mmol) en 50 ml de una mezcla 1:4 de ácido trifluoroacético y diclorometano se agitó a temperatura ambiente por 5 h. Después de concentrar al vacío el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (10 ml), agua y NaCl saturado, y entonces se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona como un aceite amarillo claro. Este aceite se convirtió a la sal de HCl mediante la adición de 10 ml de HCl 2 N en éter y 100 ml de éter anhidro a la solución del compuesto en 10 ml de diclorometano. El sólido blanco formado se filtró y se secó para obtener la sal de HCl.

EJEMPLO 1

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

A, A un matraz de fondo redondo de 20-ml se agregaron la resina de intercambio iónico Amberlyst A-21 (0,836 g, 0,011 mmol), 3-metilbutilamina (0,340 g, 4,0 mmol) y acetato de etilo (42 ml). Se agregó una solución de cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilpirimidin-5-carbonilo (1,00 g, 4,0 mmol) en 2,5 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó por 20 minutos. Se agregó agua (0,2 ml) a la mezcla y se continuó agitando por otros 5 minutos. Luego de una filtración, la solución se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto obtenido se utilizó para el paso siguiente de la reacción sin ninguna purificación adicional (0,846 g, 70 % de rendimiento).

B, Se calentó a reflujo una mezcla de la (3-metilbutil)amida del ácido 2-cloro-4-trifluorometilpirimidin-5-carboxílico (0,320 g, 1,10 mmol) obtenida anteriormente y piperizina (0,280 g, 3,20 mmol) en acetonitrilo (25 ml) por 2 h. La mezcla reaccionante se enfrió, se lavó con agua y entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro y entonces se concentró al vacío. El producto obtenido se utilizó en el paso siguiente de la reacción sin ninguna purificación adicional (0,323 g, rendimiento del 86%).

C, A una solución helada de la (3-metilbutil)amida del ácido 2-piperazin-1-il-4-trifluorometilpirimidin-5-carboxílico (0,323 g, 0,935 mmol) en diclorometano (20 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,242 ml, 1,40 mmol). La mezcla se agitó por 10 minutos antes de agregar cloruro de 2-trifluorometilbenzilo (0,175 g, 0,842 mmol) en 5 ml de diclorometano. Se continuó con la agitación por otros 15 minutos. La reacción se apagó mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se separó, se secó sobre anhidro MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 76% (0,225 g, 0,435 mmol). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,59, 7,73-7,71, 7,64-7,51, 7,35-7,33, 5,76, 4,09-3,74, 3,44-3,37, 3,26-3,22, 1,68-1,59, 1,48-1,41, 0,09. MS (ES+) m/z 518,2 (M+1).

EJEMPLO 1.1

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento de síntesis que se describe en el Ejemplo 1:

(3-metilbutil)amida del ácido 2-[4-(2-trifluorometilbenzilo)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxílico. MS (ES+) m/z 450 (M+1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,68, 7,74, 7,71-7,54 (m, 2H), 7,34, 6,, 3,97-3,80, 3,46-3,39, 3,25-3,23, 1,65-1,46, 1,45-1,43, 0,93.

EJEMPLO 2

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

Se agregó *tert*-butoxido de potasio (0,112 g, 1,00 mmol) a una mezcla previamente preparada de amilamina (2,5 ml) y 4-(2-trifluorometilbenzilo)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxilato de metilo (0,258 g, 0,65 mmol) en un reactor de 5 ml en un horno de microondas. La mezcla reaccionante se irradió bajo agitación por 10 minutos a 120° C. Al completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se

extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de HCl al 10%, agua y solución de hidróxido de sodio; entonces se separó y se secó con Na_2SO_4 . La separación del solvente produjo el compuesto del título con un rendimiento del 68% (0,200 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85, 7,97, 7,74, 7,63, 7,56, 7,49, 7,36, 4,05-4,00, 3,89-3,82, 3,78-3,73, 3,70-3,61, 3,44-3,40, 3,33-3,31, 2,16, 1,63-1,58, 1,37-,134.

EJEMPLO 2.1

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento de síntesis que se describe en el Ejemplo 2:

- 10 fenetilamida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84, 7,93, 7,67, 7,62-7,53, 7,36-7,21, 4,00, 3,88-3,63, 3,32, 2,92; MS m/z 484,3 (M+1);
- (3-fenilpropil)amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,65, 8,21, 3,81, 7,73-7,65, 7,49, 7,25-7,12, 3,90, 3,72, 3,42-3,28, 2,69-2,64, 1,93-1,88; MS m/z 498,4 (M+1);
- 15 (3-metilbutil)amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84, 7,95, 7,73, 7,62-7,55, 7,44, 7,35, 4,02-3,99, 3,90-3,63, 3,49-3,42, 3,34-3,30, 1,71-1,47, 0,95; MS m/z 450,1 (M+1);
- 20 [2-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,83, 7,93, 7,73, 7,62-7,52, 7,35, 7,24-7,15, 6,97-6,94, 4,01-3,99, 3,89-3,63, 3,32, 2,89; MS m/z 502,3 (M+1).

EJEMPLO 3

25 SÍNTESIS DE LA (3-FENILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 5-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIMIDIN-2-CARBOXÍLICO

- A. A un vial con cianuro de sodio (0,27 g, 5,43 mmol) y DABCO (0,087 g, 0,80 mmol) en 3 ml de agua se agregó DMSO (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de 5-bromo-2-cloropirimidina (1,00 g, 5,17 mmol) en DMSO (3 ml). La mezcla reaccionante gradualmente se volvió de color marrón en un período de 2 h. Se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó secuencialmente con agua, HCl 1 N, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró *al vacío* para obtener el producto como un sólido amarillo (0,843 g, 89% de rendimiento). MS m/z 183,9 (M+1).
- 30

- B. Una mezcla del 5-bromopirimidin-2-carbonitrilo (0,86 g, 4,6 mmol) obtenido anteriormente, CsCO_3 (6,0 g, 18 mmol) y piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona (1,35 g, 4,6 mmol) en 20 ml de NMP anhidro se calentó a 80° C durante toda la noche. Después de quitarse el solvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), el que se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, y entonces se secó sobre MgSO_4 anhidro. El residuo obtenido después de separar el solvente se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo el producto, 5-[4-(2-trifluorometilbenzoi)piperazin-1-il]-pirimidin-2-carbonitrilo, con un rendimiento del 38% (0,63 g). MS m/z 362,2 (M+1).
- 35
- 40

- C. Una mezcla del 5-[4-(2-trifluorometilbenzoi)piperazin-1-il]-pirimidin-2-carbonitrilo (0,050 g, 0,14 mmol) obtenido anteriormente, 3-fenilpropilamina (0,040 mg,

0,28 mmol), agua (5 μ L, 0,28 mmol) y diclorotris(trifenilfosfino)rutenio(II) (4 mg, 0,004 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,2 ml) se calentó a 160° C por tres días. La mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano y entonces se cargó sobre una placa de cromatografía de capa fina preparativa que se desarrolló utilizando acetato de etilo:hexanos = 4:1 para obtener el compuesto crudo. Se obtuvo el compuesto puro luego de recrystallar de alcohol isopropílico con un rendimiento del 5% (3,2 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39, 7,80, 7,75, 7,68-7,53, 7,38-7,15, 4,15-3,90, 3,59-3,38, 3,25, 2,70, 1,99. MS *m/z* 497,6 (M).

EJEMPLO 3.1

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento de síntesis que se describe en el Ejemplo 3:

fenetilamida del ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoi)]piperazin-1-il]pirimidin-2-carboxílico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,83-7,31 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 7H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,48-3,25 (m, 6H), 2,96-2,91 (m, 2H). MS (ES+) *m/z* 484 (M+1).

hexilamida del ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoi)]piperazin-1-il]pirimidin-2-carboxílico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39, 7,81-7,72, 7,69-7,52, 7,39-7,36, 4,16-3,88, 3,71-3,21, 1,65-1,58, 1,42-1,22, 0,95-0,91. MS (ES+) *m/z* 484 (M+1).

bencilamida del ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoi)]piperazin-1-il]pirimidin-2-carboxílico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39, 8,15, 7,68, 7,45-7,62, 7,29-7,21, 4,65-4,62, 4,18-3,95, 3,48-3,21 MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

EJEMPLO 4

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el proceso de síntesis que se describe anteriormente:

(2-fenoxi-etil)-amida del ácido 4-(2-trifluorometil-benzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico;

[3-(4-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-(2-trifluorometil-benzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico; y

[3-(4-fluoro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-(2-trifluorometil-benzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico.

EJEMPLO 5

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA ESTEAROIL-COA DESATURASA DE UN COMPUESTO DE PRUEBA UTILIZANDO MICROSOMAS DEL HÍGADO DE RATÓN.

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores de SCD se logró fácilmente utilizando las enzimas SCD y el procedimiento de prueba microsómico descrito en Brownlie *et al*, solicitud de patente bajo el PCT publicada, WO 01/62954.

Preparación de microsomas de hígado de ratón:

Se sacrificaron ratones ICR machos, con una dieta alta en carbohidratos y baja en grasas, con una anestesia de halotano (15% en aceite mineral), por desangramiento durante períodos de alta actividad enzimática. De inmediato se enjuagaron los hígados con una solución fría de NaCl al 0,9%, se pesaron y desmenuzaron con tijeras. Todos los

procedimientos se llevaron a cabo a 4° C, a menos que se especifique lo contrario. Los hígados se homogeneizaron en una solución (1:3 peso/volumen) que contenía sacarosa 0,25, buffer de fosfato de potasio 62 mM (pH 7,0), KCl 0,15 M, *N*-acetilcisteína 1,5 mM, MgCl₂ 5 mM y EDTA 0,1 mM utilizando 4 golpes de un homogenizador de tejidos Potter-Elvehjem. Se centrifugó la mezcla homogeneizada a 10.400 veces la aceleración de la gravedad durante 20 min para eliminar la mitocondria y el residuo celular. Se filtró el sobrenadante a través de estopilla de tres capas y se centrifugó a 105.000 x g durante 60 min. La partícula microsómica se suspendió de nuevo, de una manera suave, en la misma solución de homogenización y se almacenó a -70° C. Se evaluó enzimáticamente la ausencia de contaminación mitocondrial. La concentración de proteína se midió utilizando albúmina de suero bovino como estándar.

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

Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 2 mg de proteína microsómica a tubos preincubados que contenían 0,20 µCi del ácido graso sustrato (ácido 1-¹⁴C palmítico) a una concentración final de 33,3 µM en 1,5 ml de solución de homogenización, la cual contenía NaF 42 mM, niacinamida 0,33 mM, ATP 1,6 mM, NADH 1,0 mM, coenzima A 0,1 mM y el compuesto de prueba a una concentración de 10 µM. Se generaron vórtices en los tubos de manera vigorosa y luego de 15 min de incubación en un baño de agua sacudido (37° C), se detuvieron las reacciones y se analizaron los ácidos grasos.

Los ácidos grasos se analizaron de la siguiente manera: La mezcla reaccionante se saponificó con KOH al 10% para obtener los ácidos grasos libres que fueron adicionalmente metilados utilizando BF₃ en metanol. Los ésteres de los ácidos grasos se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC por sus siglas en inglés) utilizando un cromatógrafo Hewlett Packard 1090, Series II con un conjunto de arreglos de diodos de detección a 205 nm, un detector de radioisótopos (Model 171, Beckman, CA) con un cartucho de centelleo sólido (con una eficacia del 97% para la detección de ¹⁴C) y una columna Beckman de fase inversa ODS (C-18) (250 mm x 4,6 mm i.d. [diámetro interior]; tamaño de partículas de 5 µm) unida a la precolumna con un inserto µBondapak C-18 (Beckman). Los ésteres metílicos de los ácidos grasos se separaron isocráticamente con acetonitrilo/agua (95:5 v:v) a un caudal de 1 ml/min y se identificaron por comparación con estándares auténticos. En la alternativa, los ésteres metílicos de los ácidos grasos pueden analizarse por cromatografía de gases (GC) en columna capilar o cromatografía de capa fina (TLC por sus siglas en inglés).

Las personas capacitadas en la técnica son conscientes de que diversas modificaciones de este ensayo pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad de la esteroil-CoA desaturasa en microsomas por los compuestos de prueba.

Los compuestos representativos de la invención mostraron actividad como inhibidores de SCD cuando se probaron mediante este ensayo. La actividad se definió en términos del porcentaje de actividad enzimática remanente de la SCD a la concentración deseada del compuesto de prueba.

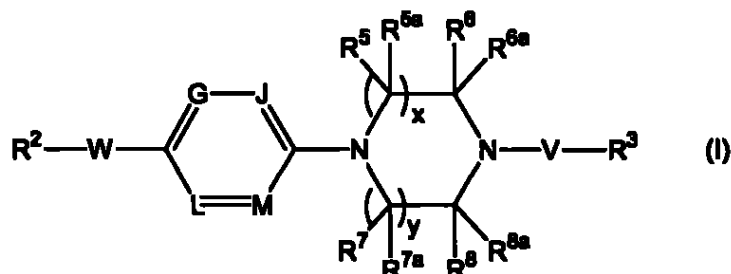
* * * * *

Todas las patentes de los Estados Unidos, publicaciones de solicitudes de patente de los Estados Unidos, solicitudes de patente de los Estados Unidos, patentes extranjeras, solicitudes de patente extranjeras y publicaciones no relacionadas con patentes a las que se hace referencia en esta especificación y/o son detalladas en la Hoja de Datos de la Solicitud se incorporan en su totalidad a este documento por referencia.

De lo precedente se notará que, aunque algunas realizaciones específicas de la invención se han descrito en este documento con fines ilustrativos, se pueden hacer diversas modificaciones sin desviarse del ámbito y el espíritu de la invención. Por lo tanto, la invención no está limitada de manera alguna, excepto por las reivindicaciones anexas.

LO QUE SE REIVINDICA ES

1. Un método para inhibir la actividad de la esteroil-CoA desaturasa humana (hSCD) que comprende contactar una fuente de hSCD con un compuesto de la fórmula (I):



que se caracteriza porque:

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

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

V es -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)- o
-C(R¹⁰)H-;

G, J, L y M se seleccionan cada uno independientemente de -N= o -C(R⁴)=; siempre que al menos dos de G, J, L y M sean -N= y siempre que cuando G y J sean ambos -C(R⁴)=, L y M no pueden ser -N= y cuando L y M sean ambos -C(R⁴)=, G y J no pueden ser de -N=;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ y aralquilo C₇-C₁₀;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroalquilo C₂-C₁₂, hidroalqueno C₂-C₁₂, alcohalquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₉, heterociclo C₃-C₁₂, heterociclalquilo C₃-C₁₂, C₁ heteroarilo -C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí:

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₈, heterocíclico C₃-C₁₂, heterocíclicolalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

cada R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R⁶)₂;

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

o R⁵ y R^{5a} juntos o R⁶ y R^{6a} juntos o R⁷ y R^{7a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R⁶ y R^{6a} juntos o R⁸ y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R⁶, R^{6a}, R⁸, R^{8a}, R⁷, R^{7a}, R⁵ y R^{5a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

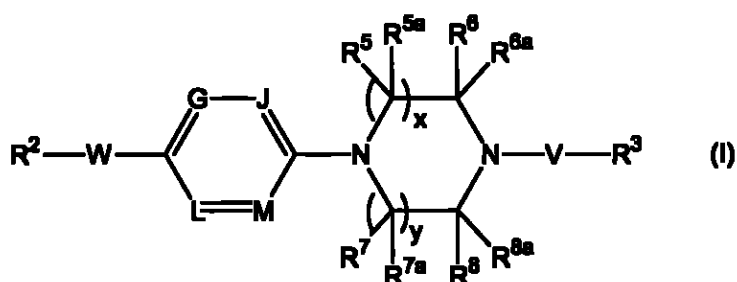
o uno de los R⁵, R^{5a}, R⁶ y R^{6a} junto con uno de los R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} forman un puente alquileo, mientras que los restantes R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

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

2. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por estearoil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar al mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I):



que se caracteriza porque:

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

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

V es -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)- o
-C(R¹⁰)H-;

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

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, hidroalquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ y aralquilo C₇-C₁₈;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, hidroalquilo C₂-C₁₂, hidroalqueno C₂-C₁₂, alcohalquilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, arilo, aralquilo C₇-C₁₈, C₃ heterocíclico -C₁₂, heterocíclicolalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y C₃ heteroarilalquilo -C₁₂;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden

estar fusionados entre sí;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} alquenilo, C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{18} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

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

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

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

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

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

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

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

3. El método de la Reivindicación 2 que se caracteriza porque el mamífero es un humano.

4. El método de la Reivindicación 3 que se caracteriza porque la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en hígado adiposo, esteatohepatitis no alcohólica, diabetes tipo II, tolerancia disminuida a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico y cualquier combinación de las mismas.

5. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es la diabetes tipo II.

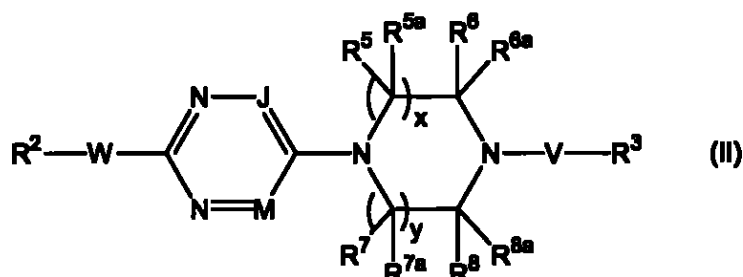
6. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es la obesidad.

7. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es el síndrome metabólico.

8. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es el hígado adiposo.

9 El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es la esteatohepatitis no alcohólica.

10. Un compuesto de la fórmula (II):



que se caracteriza porque:

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

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

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

J y M se seleccionan cada uno independientemente de $-N=$ o $-C(R^4)=$;

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

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{11} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{19} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{19} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^5)_2$;

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

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

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

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

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

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

11. El compuesto de la Reivindicación 10 que se caracteriza porque:

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

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

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

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

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

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquienilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquienilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{10} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquienilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquienilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{10} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, clano, nitro o $-N(R^5)_2$;

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

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

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

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

12. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;
W es $-N(R^1)C(O)-$;
V es $-C(O)-$;
J y M son cada uno $-C(R^4)=$;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ;
cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^6)_2$;
cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .
13. El compuesto de la Reivindicación 12 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno 1;
cada R^4 es hidrógeno; y
 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} son cada uno hidrógeno.
14. El compuesto de la Reivindicación 13 que se caracteriza porque:
 R^3 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y
cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.
15. El compuesto de la Reivindicación 14 que se caracteriza porque:
 R^2 es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{19} , heterociditalquilo C_3-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12} ; y
 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6 , C_1 trihaloalquilo $-C_6$ y trihaloalcoxi C_1-C_6 .
16. El compuesto de la Reivindicación 15 que se caracteriza porque R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo o trihaloalquilo C_1-C_6 .
17. El compuesto de la Reivindicación 16 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
fenetil-amida del ácido 5-[4-(2-trifluorometilobenzoil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-carboxílico;
(3-fenil-propil)-amida del ácido 5-[4-(2-trifluorometilobenzoil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-carboxílico; y
bencilamida del ácido 5-[4-(2-trifluorometilo-benzoil)-piperazin-1-il]-pirimidin-2-carboxílico.

18. El compuesto de la Reivindicación 15 que se caracteriza porque R^2 es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} o hidroxialquenilo C_2-C_{12} .

19. El compuesto de la Reivindicación 18, es decir, hexilamida del ácido 5-[4-(2-trifluorometilobenzol)]-piperazin-1-il]-pirimidin-2-carboxílico.

20. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;
W es $-C(O)N(R^1)-$;
V es $-C(O)-$;
J y M son cada uno $-C(R^4)=$;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ;
cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^6)_2$;
cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

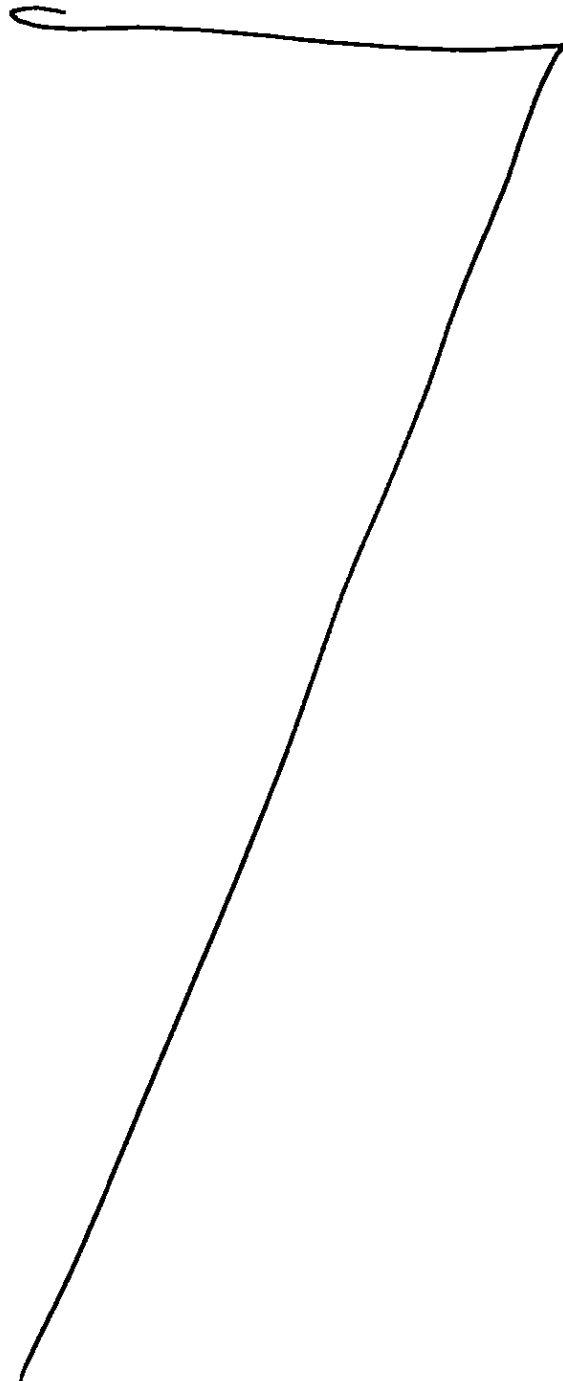
21. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;
W es $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$;
V es $-C(O)-$;
J y M son cada uno $-C(R^4)=$;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} ;
cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^6)_2$;
cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

22. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;
W es $-O-$, $-N(R^1)-$ o $-S(O)_t-$ (donde t es 0, 1 o 2);
V es $-C(O)-$;
J y M son cada uno $-C(R^4)=$;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} ;
cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^6)_2$;
cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

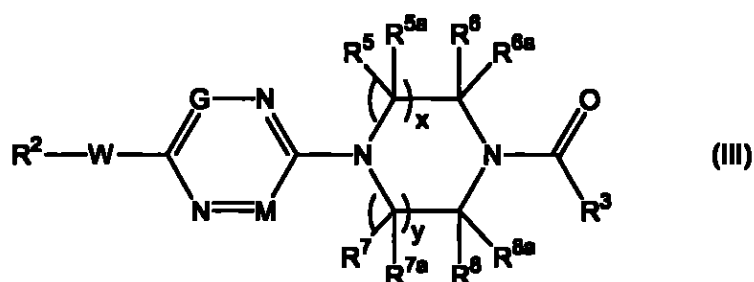
23. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;
W es $-N(R^1)S(O)_2-$ o $-S(O)_2N(R^1)-$;
V es $-C(O)-$;
J y M son cada uno $-C(R^4)=$;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} ;
cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^8)_2$;
cada $R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .
24. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;
W es $-C(O)-$;
V es $-C(O)-$;
J y M son cada uno $-C(R^4)=$;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} ;
cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^8)_2$;
cada $R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .
25. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno independientemente 1, 2 o 3;
W es $-C(O)O-$ o $-N(R^1)C(O)O-$;
V es $-C(O)-$;
J y M son cada uno $-C(R^4)=$;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} ;
cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^8)_2$;
cada $R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y
cada R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .
26. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 20, 21, 22, 23, 24 y 25 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno 1;
cada R^4 es hidrógeno; y
 $R^5, R^{5a}, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8$ y R^{8a} son cada uno hidrógeno.
27. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-

CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 10.

28. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 10.



29. Un compuesto de la fórmula (III):



que se caracteriza porque:

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

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

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

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

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxilalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{10} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxil, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxil C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

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

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

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

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

30. El compuesto de la Reivindicación 29 que se caracteriza porque W es $-N(R^1)C(O)-$.

31. El compuesto de la Reivindicación 30 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

R^1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{10} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterocicilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitró, hidróxi, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

cada R^4 es hidrógeno;

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

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

32. El compuesto de la Reivindicación 31 que se caracteriza porque:

R^2 se selecciona independientemente de alquenilo C_2-C_{12} o alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido con $-OR^{12}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

33. El compuesto de la Reivindicación 32 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(3-metilbutil)-amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico;

(2-fenoxietil)-amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico; y

pentilamida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico.

34. El compuesto de la Reivindicación 31 que se caracteriza porque:

R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 y trihaloalquilo C_1-C_6 ; y

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y

trihaloalcoxi C₁-C₆.

35. El compuesto de la reivindicación 34 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

fenetilamida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico;

(3-fenilpropil)-amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico;

[2-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico del ácido;

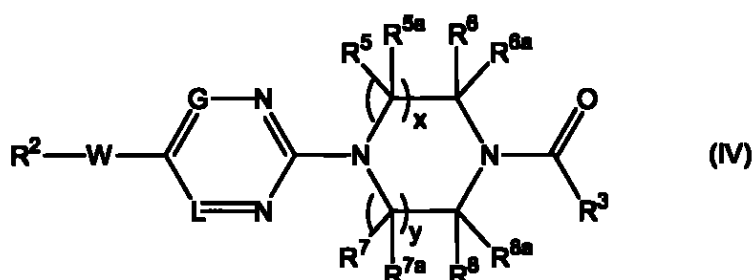
[3-(4-fluorofenil)-propil]-amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico; y

[3-(4-fluorofenil)-propil]-amida del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipirazinil-5'-carboxílico.

36. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por estearoil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 29.

37. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 29.

38. Un compuesto de la fórmula (IV):



que se caracteriza porque:

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

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

G y L son cada uno -C(R⁴)=;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂ y aralquilo C₇-C₁₀;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₂-C₁₂, hidroxialquenilo C₂-C₁₂, alcoxialquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquilo C₄-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₀, heterocídilo C₃-C₁₂, heterocídilalquilo C₃-C₁₂, heteroarilo C₁-C₁₂ y heteroarilalquilo C₃-C₁₂;

o R² es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste

en cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitró, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitró o $-N(R^6)_2$;

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

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

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

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

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

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

39. El compuesto de la Reivindicación 38 que se caracteriza porque W es $-N(R^1)C(O)-$.

40. El compuesto de la Reivindicación 39 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno 1;

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , hidroalquilo C_2-C_{12} , hidroalqueno C_2-C_{12} , alcohalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{12} , heterocíclico C_3-C_{12} , heterocíclicolalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitró, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

41. El compuesto de la Reivindicación 40 que se caracteriza porque:
 R^2 se selecciona independientemente de alqueno C_2-C_{12} o alquilo C_1-C_{12} ;
 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y
 trihaloalcoxi C_1-C_6 ; y
 R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

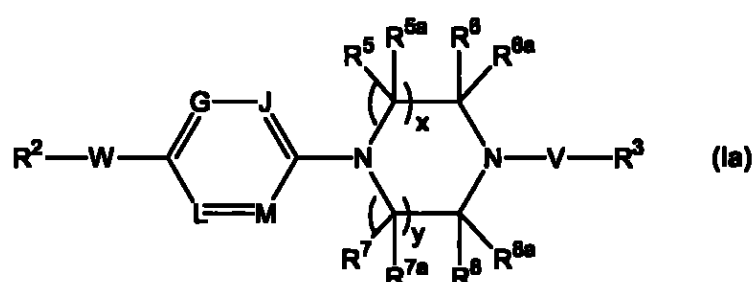
42. El compuesto de la Reivindicación 41 seleccionado del grupo que consiste
 en los siguientes:
 (3-metilbutil)amida del ácido 4-trifluorometil-2-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]-
 pirimidin-5-carboxílico; y
 (3-metilbutil)amida del ácido 2-[4-(2-trifluorometilbenzoi)l]piperazin-1-il]pirimidin-5-
 carboxílico.

43. El compuesto de la Reivindicación 40 que se caracteriza porque:
 R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 y trihaloalquilo
 C_1-C_6 ; y
 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 y
 trihaloalcoxi C_1-C_6 .

44. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-
 CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende
 administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un
 compuesto de la Reivindicación 38.

45. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente
 farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
 de la Reivindicación 38.

46. Un compuesto de la fórmula (Ia):



que se caracteriza porque:

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

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

00134

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

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

G, J, L y M se seleccionan cada uno independientemente de $-N=$ o

$-C(R^4)=$; siempre que al menos dos de G, J, L y M sean $-N=$ y siempre que cuando G y J sean ambos $-C(R^4)=$, L y M no pueden ambos ser $-N=$ y cuando L y M sean ambos $-C(R^4)=$, G y J no pueden ambos ser $-N=$;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} y aralquilo C_7-C_{18} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxilalquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{18} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^2 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxilalquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{18} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclilalquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos que se caracteriza porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y donde algunos o todos los anillos pueden estar fusionados entre sí;

cada R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitró o $-N(R^5)_2$;

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

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

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

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

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

47. El compuesto de la Reivindicación 46 que se caracteriza porque W es $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ y V es $-C(O)-$.

48. El compuesto de la Reivindicación 47 que se caracteriza porque:
x e y son cada uno 1;
cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{10} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclialquilo C_3-C_{12} , heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;
 R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , hidroxialquilo C_2-C_{12} , hidroxialquenilo C_2-C_{12} , alcoxialquilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , arilo, aralquilo C_7-C_{10} , heterociclilo C_3-C_{12} , heterociclialquilo C_3-C_{12} , C_1-C_{12} heteroarilo y C_3-C_{12} heteroarilalquilo;
cada R^4 es hidrógeno; y
cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 y R^{8a} es hidrógeno.

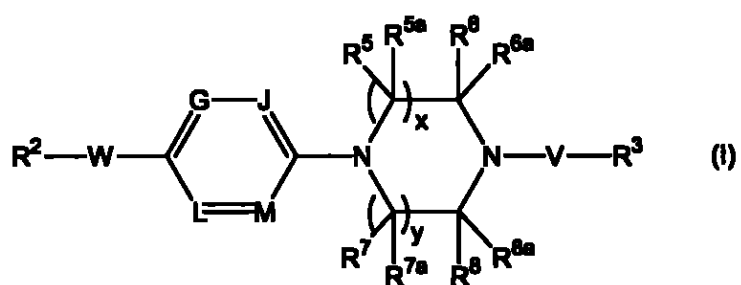
49. El compuesto de la Reivindicación 48 que se caracteriza porque:
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , cicloalquilalquilo C_4-C_{12} , aralquilo C_7-C_{10} , heterociclialquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12} ;
 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , trihaloalquilo C_1-C_6 , trihaloalcoxi C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; y
cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo o aralquilo.

50. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 48.

51. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 46.

RESUMEN

Se divulgan métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por las SCD en un mamífero, preferentemente un humano, donde los métodos se caracterizan en que comprenden administrar a un mamífero que lo necesita un compuesto de la fórmula (I):



donde G, J, L, M, x, y, W, V, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8a}, R⁹, R^{9a}, R¹⁰, R^{10a}, R¹¹ y R^{11a} se definen en este documento. También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I).

503669_1

Xenon Pharmaceuticals Inc.

No.de Referencia del Abogado: 980057.415PC

SOLICITUD DE PATENTE PCT

"DERIVADOS DE LA PIPERAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS"

Inventores:

**Rajender Kamboj
Vishnumurthy Kodumuru
Shifeng Liu
Shaoyi Sun
Serguei Sviridov
Michael D. Winther
Melwyn Abreo
Mark Holladay
Wenbao Li
Chi Tu
Heinz W. Gschwend**

Cesionario:

Xenon Pharmaceuticals Inc.

Esta solicitud reivindica los beneficios de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/491,095, presentada el 30 de julio de 2003.

**Carol J. Roth
No.de Registro 32,783
SEED Intellectual Property Law Group, PLLC
701 Fifth Avenue, Suite 6300
Seattle, Washington 98104-7092
U.S.A
Documento No. 503669_1
US EXPRESS MAIL NO. _____**

Attorney Docket No. 17243/006WO1

PATENT COOPERATION TREATY

Applicant: XENON PHARMACEUTICALS INC.
 International Application No: PCT/US2004/024658
 International Filing Date: 29 July 2004 (29.07.04)
 Title: PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS THERAPEUTIC AGENTS

VIA FACSIMILE: 011 41 22 338 8270

International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

**RECORDING A CHANGE IN THE INDICATION RELATING
 TO THE APPLICANT AND AGENT UNDER RULE 92 BIS**

In accordance with Rule 92bis of the PCT Applicant's Guide, Applicants hereby requests for recording the following changes:

	CHANGE FROM:	CHANGE TO:
MICHAEL D. WINTHER'S ADDRESS:	1935 West 4th Avenue	1935 West 14th Avenue

	CHANGE FROM:	CHANGE TO:
AGENT'S NAME:	Seed Intellectual Property Law Group PLLC	OSHA • LIANG L.L.P.
AGENT'S ADDRESS:	Suite 6300, 701 Fifth Avenue Seattle, Washington 98104-7092 United States of America	1221 McKinney, Suite 2800 Houston, Texas 77010 United States of America

In the event any issues are outstanding, please contact the undersigned for prompt resolution.

Respectfully submitted,

Date: 20 December 2005


 T. Chyau Liang, Ph.D.
 Reg. No. 48,885

Osha • Liang LLP
 1221 McKinney, Suite 2800
 Houston, Texas 77010

Telephone: 713/228-8600
 Facsimile: 713/228-8778

cc: US Receiving Office (Via Facsimile 571-273-3201)
 129858_1

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

su/ori

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

FEB 09 2005
PCT

To:

SEED INTELLECTUAL PROPERTY
LAN GROUP PLLC
Attn. Roth, Carol J.
Suite 6300
701 Fifth Avenue
Seattle, WA 98104-7092
UNITED STATES OF AMERICA

SEED INTELLECTUAL PROPERTY
NOW RECOMMENDS TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

no Demand Dec (Priority)
May 30, 2005

NO SUPP. IDS.

ENTERED IN DOCKET

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 980057.415PC	Date of mailing (day/month/year) 09/02/2005
International application No. PCT/US2004/024658	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant XENON PHARMACEUTICALS INC.	International filing date (day/month/year) 29/07/2004
PCT - Volun. Demand. Apr. 9, 2005 ENTERED IN DOCKET	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Josef Ullrich

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 980057.415PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/024658	International filing date (day/month/year) 29/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/07/2003
Applicant XENON PHARMACEUTICALS INC.		

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 5 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ 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 II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box 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 Application No. PCT/US2004/024658		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D239/42 C07D241/26 A61K31/497 A61K31/506 A61P3/06		
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) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, 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.
X	WO 01/96327 A1 (GLAXO GROUP LIMITED; DODIC, NERINA) 20 December 2001 (2001-12-20) claim 1	1-9
X	WO 02/10154 A2 (ELI LILLY AND COMPANY; HERRON, DAVID, KENT; JOSEPH, SAJAN; MARQUART, A) 7 February 2002 (2002-02-07) claims 18-20	1-3
X	DE 23 41 925 A1 (DR.KARL THOMAE GMBH) 6 March 1975 (1975-03-06) pages 20,21	46,51
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		
☒ Patent family members are listed in 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 January 2005		Date of mailing of the international search report 09/02/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 29116 München 2 DE - 85290 München Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spa nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Steendijk, M

PCT/US2004/024658

PCT/US2004/024658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GOTOR V ET AL: "Fungal and Bacterial Regioselective Hydroxylation of Pyrimidine Heterocycles" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no. 18, 5 May 1997 (1997-05-05), pages 6421-6432, XP004105640 ISSN: 0040-4020 page 8422; example 11d	46
A	WO 01/62954 A2 (XENON GENETICS, INC; WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION; UNIVERSITY) 30 August 2001 (2001-08-30) page 51	1-51
P,X	WO 03/091247 A2 (PHARMACIA CORPORATION; BARTA, THOMAS, E; BECKER, DANIEL, P; BEDELL, LO) 6 November 2003 (2003-11-06) claims 81,84	46,51
P,A	WO 03/075929 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; VAN EMELLEN, KRISTOF; VERDONCK, MARC, GUSTAA) 18 September 2003 (2003-09-18) cited in the application claim 1	1-51

Information on patent family members

PCT/US2004/024658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196327	A1	20-12-2001	AU 8179801 A 24-12-2001
		EP 1289982 A1 12-03-2003	
		JP 2004503549 T 05-02-2004	
		US 2004009988 A1 15-01-2004	
WO 0210154	A2	07-02-2002	AU 8043801 A 13-02-2002
		EP 1307444 A2 07-05-2003	
		US 2004097491 A1 20-05-2004	
DE 2341925	A1	06-03-1975	AT 340933 B 10-01-1978
			AT 607974 A 15-05-1977
			AU 7249074 A 19-02-1976
			BE 818990 A1 19-02-1975
			BG 25647 A3 10-11-1978
			CA 1043789 A1 05-12-1978
			CS 187420 B2 31-01-1979
			DD 116831 A5 12-12-1975
			DK 441574 A 28-04-1975
			ES 429366 A1 16-10-1976
			FI 243674 A 21-02-1975
			FR 2241305 A1 21-03-1975
			GB 1449100 A 08-09-1976
			HU 170230 B 28-04-1977
			IE 40392 B1 23-05-1979
			IL 45492 A 31-05-1977
			JP 50049288 A 01-05-1975
			NL 7411047 A 24-02-1975
			NO 742712 A ,B, 17-03-1975
			PH 11890 A 29-08-1978
			PL 93115 B1 30-05-1977
			RO 65649 A1 30-08-1981
			SE 7410539 A 21-02-1975
			US 3975384 A 17-08-1976
			ZA 7405305 A 28-04-1976
WO 0162954	A2	30-08-2001	AU 4722801 A 03-09-2001
			CA 2398940 A1 30-08-2001
			DE 01920143 T1 19-05-2004
			EP 1315831 A2 04-06-2003
			JP 2003533978 T 18-11-2003
			US 2003157552 A1 21-08-2003
WO 03091247	A2	06-11-2003	US 2005009838 A1 13-01-2005
WO 03075929	A1	18-09-2003	BR 0307575 A 21-12-2004
			BR 0307606 A 21-12-2004
			BR 0307607 A 21-12-2004
			BR 0307624 A 11-01-2005
			BR 0308081 A 21-12-2004
			CA 2475764 A1 18-09-2003
			CA 2475766 A1 18-09-2003
			CA 2476065 A1 18-09-2003
			CA 2476067 A1 18-09-2003
			CA 2476186 A1 18-09-2003
			CA 2476296 A1 18-09-2003
			CA 2476583 A1 18-09-2003
			CA 2476586 A1 18-09-2003
			WO 03076438 A1 18-09-2003

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/024658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03075929	A1	WO 03076421 A1	18-09-2003
		WO 03076395 A1	18-09-2003
		WO 03076430 A1	18-09-2003
		WO 03076400 A1	18-09-2003
		WO 03076422 A1	18-09-2003
		WO 03076401 A1	18-09-2003
		EP 1485364 A1	15-12-2004
		EP 1485348 A1	15-12-2004
		EP 1485370 A1	15-12-2004
		EP 1485378 A1	15-12-2004
		EP 1485353 A1	15-12-2004
		EP 1485099 A1	15-12-2004
		EP 1485365 A1	15-12-2004
		EP 1485354 A1	15-12-2004

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2004/024858International filing date (day/month/year)
29.07.2004Priority date (day/month/year)
30.07.2003International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D239A2, C07D241A2, A61K31A97, A61K31A06, A61P3A06Applicant
XENON PHARMACEUTICALS INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80225 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523695 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Steendijk, M

Telephone No. +49 89 2369-8480



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2004/024858

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/024858

Box No. II Priority

1. ☐ The following document has not been furnished:

☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 68.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 68.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 84.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☒ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

 International application No.
PCT/US2004/024858

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-9,27,36,44,50

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-9,27,36,44,50 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2004/024658

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	8-45,47-50
	No: Claims	1-7,48,51
Inventive step (IS)	Yes: Claims	10-45,47-50
	No: Claims	1-9,48,51
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	10-26,28-35,37-43,45-49,51
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/024658

- 1) The present application relates to (piperazin-1-yl)-pyrimidine and -pyrazine derivatives having human stearyl-CoA desaturase inhibiting activity.
- 2) Cited documents:
 - D1: WO 01/96327 A1
 - D2: WO 02/10154 A2
 - D3: DE 23 41 925 A1
 - D4: TETRAHEDRON, 53(18),1997, pages 6421-6432
 - D5: WO 01/62954 A2
 - D6: WO 03/081247 A2
 - D7: WO 03/075929 A1

Document D6 and D7 were published after the claimed priority; on the presumption that the priority is valid, these documents are not considered as prior art.

- 3) Novelty
 - D1 already describes heterocyclic amides as apolipoprotein B inhibitors, which seems to anticipate the subject-matter of claims 1-7 (see indications page 1, general formulae page 4 and claim 1).
 - D2 already describes heterocyclic amides which inhibit factor Xa, which seems to anticipate the subject-matter of claims 1-3 (see general formula claim 1, examples, see indications claims 18-20)
 - D3 describing hypotensive and antithrombotic pyrimidines seems to anticipate the subject-matter of claims 46 and 51 (see intermediate examples on pages 20-21).
 - D4 describes a metabolite covered by claim 46 (see page 6422 compound 11d).

D5 describes assays for identifying stearyl-CoA desaturase inhibitors, not however the presently defined compounds.

- 4) Inventive step
 - In as far as the subject-matter is novel, the following observations apply to the requirement of inventive step:
 - In as far as claims 1-9 relate to the application of compounds covered by the general formula described in document D1 it is noted that the mere fact that the present application identifies stearyl Coa desaturase inhibition as a mechanism does not seem to affect the clinical applications covered by these claims.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/024858

Accordingly, these claims seem in part to merely define the use of defined compounds for the treatment of disorders for which the compounds had in part already generally been indicated as useful in D1. Such selection would seem obvious to the person skilled in the art.

In as far as the claims relate to new compounds or specific new applications of such compounds (in as far as not covered by D1) an inventive step seems in principle acceptable, as no prior art suggests the defined compounds as solution to the problem of providing further stearyl Co-A desaturase inhibitors.

5) Further observations

Claims 1-9,27,36,44 and 50 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Claim 2 seems to fall within the scope of claim 1 and should therefore be dependent on claim 1.

Inhibition of stearyl-CoA desaturase reflects a mechanism of action rather than a clear therapeutical application.

The claims comprise implicitly (e.g. alkyl etc. may be optionally substituted see page 11 and following) and explicitly (e.g. multiring, aryl) opened features; with such opened features subject-matter is comprised that is unlikely to solve any relevant technical problem.

Claims 1, 10, 29, 38 and 46 comprise various proviso's; should these proviso's exclude prior art, such prior art is to be mentioned in the description.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, as a result of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 203(4)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must accompany the amendments?

Letter (Section 203(5)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claims 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 48.6)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), last sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

- RETIRO FOLIOS 154-157 PARA PUBLICACIÓN
- RETIRO FOLIOS 158-160 PARA TARJETERO.

151
154



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		☒	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		☒	()
-Descripción de la invención.		☒	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		☒	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		☒	()
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Bogotá, Enero 27 de 2006

182
155

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

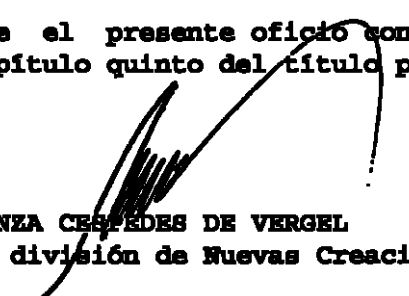
REFERENCIA	Radicación No.	6 7718
	Solicitud internacional	US/2004/024658
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2663

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. Pago por excedente de palabras para publicación en la gaceta de propiedad industrial.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
jramos 09 MAR. 2006