Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-7912

54. **TÍTULO** "DERIVADOS DE LA PIRIDAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPEUTICOS"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/00, 31/496, 31/501, 31/17, A61P3/06, C07D 403/04.

71. **SOLICITANTE** XENON PHARMACEUTICALS INC.

DOMICILIO BRITISH COLUMBIA, CANADÁ

74. **APODERADO** ALVARO CORREA ORDOÑEZ T.P. 20.281

22. **BOGOTÁ, D. C.,** ENERO 30 / 2006.

(FORMA P-10)

S.S

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06007312 00000000 Folios: 374
Fecha (MM): 2006-01-30 10:01:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

28/02/2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicacion : 06007312 00000000 Folios: 374
Fecha (MM): 2006-01-30 10:01:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE

(1) [X] Patente de Invención 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

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: patents.bogota@balcernet.com

IDENTIFICACION
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número 79.143.366 TP 20.281

(4) INVENTOR (ES)

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

Dirección: 3373 Armagosa Way, Jamul, California 91932, Estados Unidos de América; 2919 East 56th Avenue, Vancouver, British Columbia V5S 2A2, Canadá; 211-6577 Royal Oak Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 3P3, Canadá; 97 Orleans Drive, Scarborough, Ontario M1C 4Y3 Canadá; 804-4288 Grange Street, Burnaby, British Columbia V5H 1P2, Canadá; 161 Meadowcroft Way, Santa Rosa, California 95403 Estados Unidos de América; 11371 Woodcraft Way, San Diego, California 92131, Estados Unidos de América; 208-5050 Sanders Street, Burnaby, British Columbia V5H 1T1 Canadá; 5809 Sperling Avenue, Burnaby, British Columbia V5E 2T6 Canadá; 211-6577 Royal Oak Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 3P3, Canadá; 11674 Castile Way, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América; 15-2615 Fortress Drive, Port Coquitlam, British Columbia V3C 6E8, Canadá; PH3, 2763 Chandlery Place, Vancouver, British Columbia V5S 4V4, Canadá; 8838 La Carnesa Street, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América; #407-1029 East Broadway, Vancouver, British Columbia V5T 1Y8 Canadá; 1904-5885 Olive Avenue, British Columbia V5H 4N8 Canadá; 5269 Quaker Hill Lane, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América; 1935 West 14th Avenue, Vancouver, British Columbia V6J 2K1 Canadá; 4038 MacDonald Street, Vancouver, British Columbia V6L 2N9 Canadá.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE; RUSO; CANADIENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; ESTADOUNIDENSE; ESTADOUNIDENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; CHINO; CANADIENSE; HINDÚ; CANADIENSE; CANADIENSE; CANADIENSE; ESTADOUNIDENSE; CANADIENSE; CANADIENSE

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/024548 Fecha Julio 29, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/011655 A2 Fecha Febrero 10, 2005

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

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 31/00 ; A61K 31/496, 31/501, 31/17, A61P 3/06, C07D 403/04

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
60/491,095	Julio 30, 2003	US
60/546,898	Febrero 23, 2004	US
60/546,934	Febrero 23, 2004	US
60/546,815	Febrero 23, 2004	US
60/546,820	Febrero 23, 2004	US
60/546,786	Febrero 23, 2004	US
60/553,403	Marzo 16, 2004	US
60/553,446	Marzo 16, 2004	US
60/553,491	Marzo 16, 2004	US
60/553,416	Marzo 16, 2004	US
60/553,404	Marzo 16, 2004	US

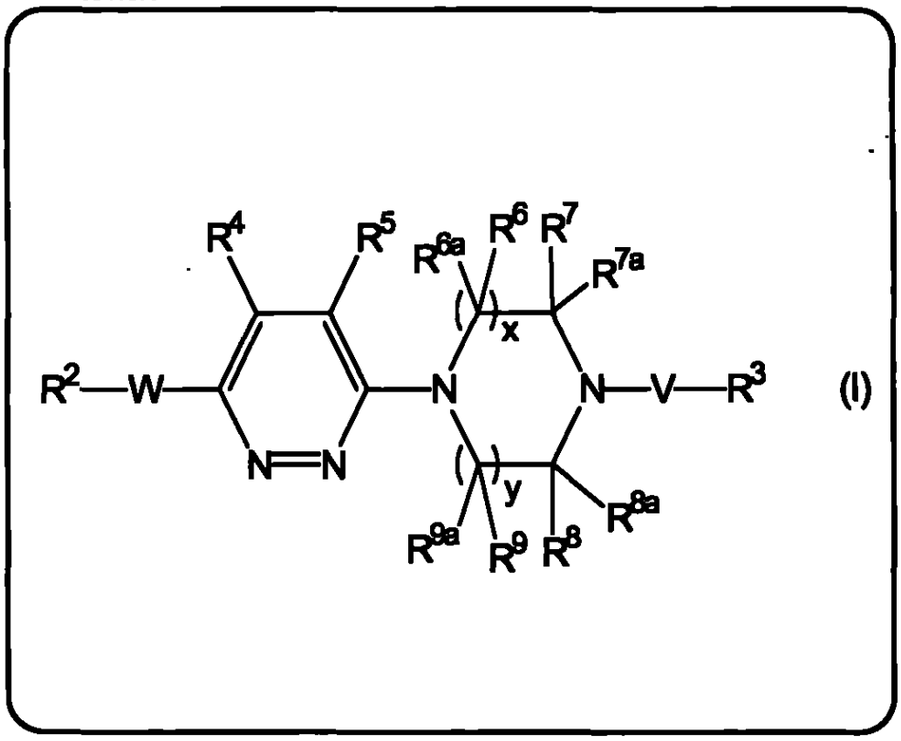
1 AT

(9) Comprobante de pago No. 05-43,220 Y 05-77,799 **Fecha** 14-JUN-05 Y 07-OCT-05

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] 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
- [X] 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.
- [X] 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:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

#058

000003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06007912 00000000 Folios: 374
Fecha (AMD): 2006-01-30 10:04:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 43.220
FECHA : JUNIO 14 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 06007912 00000000 Folios: 374
Fecha (AMD): 2006-01-30 10:01:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA GROOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28104071	14/06/2005	139,191,005.00

***** C O N C E P T O *****

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._____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05007912 00000000 Folios: 374
Fecha (AMD): 2005-01-28 10:01:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE-NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 05007912 00000000 Folios: 374
Fecha (AMD): 2005-01-28 10:01:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 5 - 77,799
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

***** C O N C E P T O *****

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 2005/011655 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/00

(21) International Application Number:
PCT/US2004/024548

(22) International Filing Date: 29 July 2004 (29.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/491,095	30 July 2003 (30.07.2003)	US
60/546,898	23 February 2004 (23.02.2004)	US
60/546,934	23 February 2004 (23.02.2004)	US
60/546,815	23 February 2004 (23.02.2004)	US
60/546,820	23 February 2004 (23.02.2004)	US
60/546,786	23 February 2004 (23.02.2004)	US
60/553,403	16 March 2004 (16.03.2004)	US
60/553,446	16 March 2004 (16.03.2004)	US
60/553,491	16 March 2004 (16.03.2004)	US
60/553,416	16 March 2004 (16.03.2004)	US
60/553,404	16 March 2004 (16.03.2004)	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)*: ABREO, Melwyn [US/US]; 3373 Armagosa Way, Jamul, CA 91932 (US). CHAFEEV, Mikhail [RU/CA]; 2919 East 56th Avenue, Vancouver, British Columbia V5S 2A2 (CA). CHAKKA, Nagasree [CA/CA]; 211-6577 Royal Oak Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 3P3 (CA). CHOWDHURY, Sultan [CA/CA]; 97 Orleans Drive, Scarborough, Ontario M1C 4Y3 (CA). FU, Jiah-Min [CA/CA]; 804-4288 Grange Street, Burnby, British Columbia V5H 1P2 (CA). GSCHWEND, Helmi, W. [US/US]; 161 Meadowcroft Way, Santa Rosa, CA 95403 (US). HOLLADAY, Mark, W. [US/US]; 11371 Woodcraft Way, San Diego, CA 92131 (US). HOU, Duanjie [CA/CA]; 208-5050 Sanders Street, Burnaby, British Columbia V5H 1T1 (CA). KAMBOJ, Rajender [CA/CA]; 5809 Sperling Avenue, Burnaby, British Columbia V5E 2T6 (CA). KODUMURU, Vishnumurthy [CA/CA]; 211-6577 Royal Oak Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 3P3 (CA). LI, Wenbao [CN/US]; 11674 Cattle Way, San Diego, CA 92128 (US). LIU, Shifeng [CA/CA]; 15-2615 Fortress Drive, Port Coquitlam, British Columbia V3C 6B8 (CA). RAINA, Vandna [IN/CA]; PH3, 2763 Chandlery Place, Vancouver, British Columbia V5S 4V4 (CA). SUN, Sengen [CA/US]; 8838 La Cameta Street, San Diego, CA 92129 (US). SUN, Shaoyi [CA/CA]; #407-1029 East Broadway, Vancouver, British Columbia V5T 1Y8 (CA). SVIRIDOV, Sergueï [CA/CA]; 1904-5885 Olive Avenue, Burnaby, British Columbia V5H 4N8 (CA). TU, Chi [US/US]; 5269 Quaker Hill Lane, San Diego, CA 92130 (US). WINTHER, Michael, D. [CA/CA]; 1935 West 4th Avenue, Vancouver, British Columbia V6J 2K1 (CA). ZHANG, Zaihui [CA/CA]; 4038 MacDonald Street, Vancouver, British Columbia V6L 2N9 (CA).

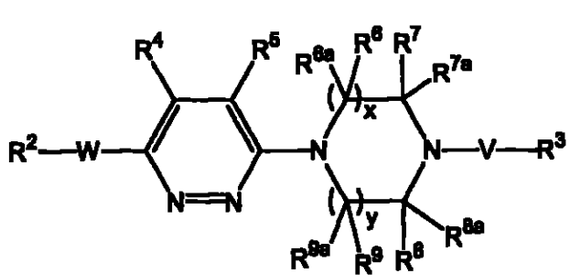
(74) Agents: ROTH, Carol, J. et al.; Seed Intellectual Property Law Group PLLC, Suite 6300, 701 Fifth Avenue, Seattle, WA 98104-7092 (US).

(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, KE, 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.

(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,

[Continued on next page]

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



(I)

(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 x, y, W, V, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} are defined herein. Pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I) are also disclosed.

WO 2005/011655 A2

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, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, 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.

PYRIDAZINE 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 pyridazine derivatives, and uses for such compounds in treating and/or preventing various human diseases, including those mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD) enzymes, preferably SCD1, especially diseases related to elevated lipid levels, cardiovascular disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome and the like.

BACKGROUND OF THE INVENTION

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 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 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, RJ, *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), it has only recently been directly implicated in human disease processes.

A single SCD gene, SCD1, has been characterized in humans. SCD1 is described in Brownlie *et al*, PCT published patent application, WO 01/62954, 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 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 does not. Cyclopropenoid fatty acids, such as those found in sterculia 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 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 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 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, A.D. *et al.*, "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. *et al.*, "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. *et al.*, "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

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, especially diseases related to elevated lipid levels, cardiovascular disease, diabetes,

obesity, metabolic syndrome and the like.

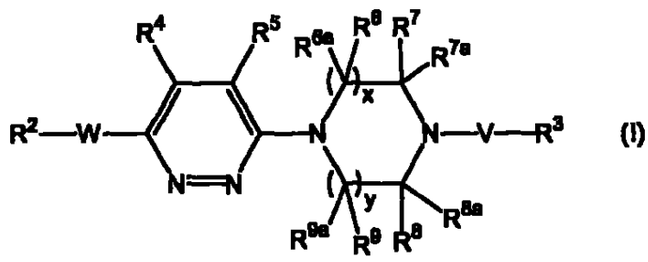
Related Literature

U.S. Patent No. 6,677,452 discloses novel pyridine carboxamide or sulfonamide derivative compounds. 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 pyridazine derivatives that modulate the activity of stearoyl-CoA desaturase. Methods of using such derivatives to modulate the activity of stearoyl-CoA desaturase and pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

Accordingly, in one aspect, the invention provides compounds of formula (I):



(I)

wherein:

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

W is $-C(O)N(R^1)-$; $-C(O)N[C(O)R^{1a}]-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ or $-N(R^1)C(O)-$;

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxyl;

R^{1a} is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6alkyl and cycloalkyl;

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_1-C_{12}alkoxy, 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}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_1-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_2-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;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^8 and R^{8a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^9$and R^{9a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

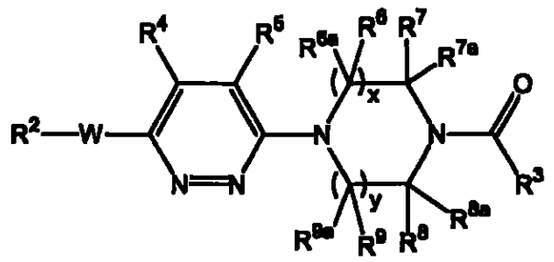
or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

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 (II):



(II)

wherein:

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

W is selected from $-C(O)N(R^1)-$ and $-N(R^1)C(O)-$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

R^2 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_7-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, , C_{13}-C_{19}aralkyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, 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, where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is selected from the group consisting of C_3-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_3-C_{12}hydroxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}alkoxy, C_3-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}heterocyclylalkyl, C_5-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;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

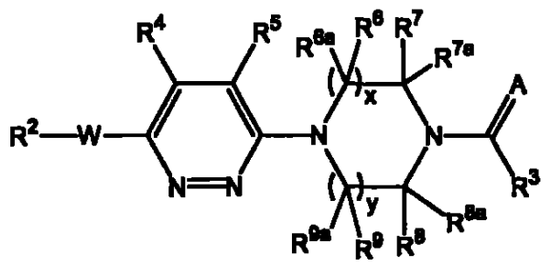
R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

including 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 (III):



(III)

wherein:

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

A is oxygen or sulfur;

W is selected from -C(O)N(R^1)- and -N(R^1)C(O)-;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

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_1-C_6alkoxy, C_3-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{12}aralkyl, C_2-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, 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_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy C_1-C_6alkylsulfonyl, -N(R^{11})$_2$, -OC(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -S(O)$_2$N(R^{11})$_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl, provided that R^3 is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

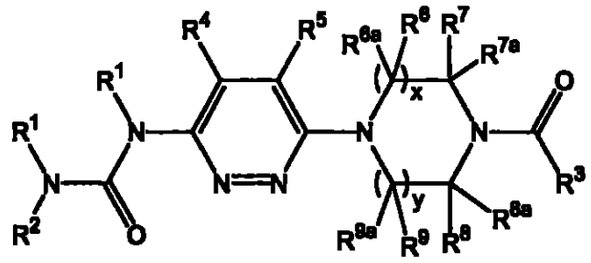
or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an

alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, 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 (IV):



(IV)

wherein:

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

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, C_3-C_{12}heterocyclyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, aryl, C_7-C_{12}aralkyl, 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_1-C_{12}alkoxy, 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}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;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro,

methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

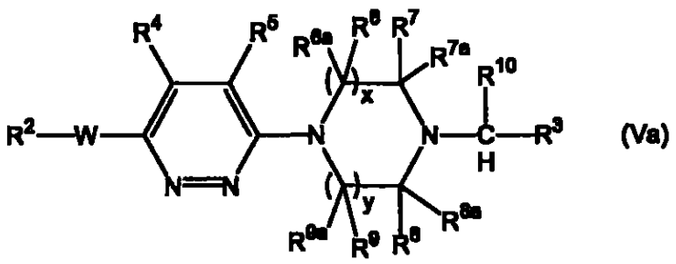
R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

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 (Va):



(Va)

wherein:

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

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

R^2 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_7-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkenyl, C_1-C_{12}alkoxy, C_2-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, C_{13}-C_{16}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_1-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

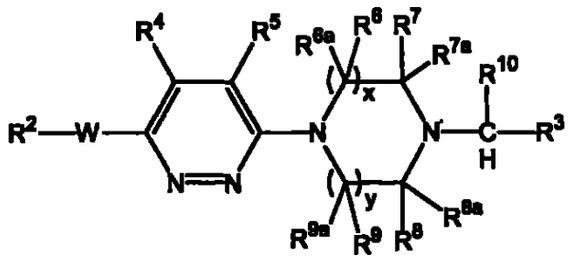
R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

provided, however, that R^2 can not be pyrazinyl, pyridinonyl, pyrrolidinonyl or imidazolyl;

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 (Vb):



(Vb)

wherein:

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

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

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_1-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl, and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

R^3 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_2-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkenyl, C_1-C_{12}alkoxy or C_2-C_{12}alkoxyalkyl

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

as 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 compound of the invention as set forth above.

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

In another aspect, the invention provides methods of preventing or treating a disease or condition related to elevated lipid levels, such as plasma lipid levels, especially elevated triglyceride or cholesterol levels, in a patient afflicted with such elevated levels, comprising administering to said patient a therapeutically or prophylactically effective amount of a 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 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 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 protecting a patient from developing, a disease or condition mediated by stearoyl-CoA desaturase (SCD), which methods comprise administering to a patient afflicted with such disease or condition, or at risk of developing such disease or condition, a therapeutically effective amount of a compound that inhibits activity of SCD in a patient when administered thereto.

In another aspect, the invention provides methods for treating a range of diseases involving lipid metabolism 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; C_7-C_{12}alkyl describes an alkyl group, as defined below, having a total of 7 to 12 carbon atoms, and C_4-C_{12}cycloalkylalkyl 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 $-OCH_3$ radical.

"Cyano" refers to the -CN radical.

"Nitro" refers to the $-NO_2$ radical.

"Trifluoromethyl" refers to the $-CF_3$ 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, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (where t is 1 to 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (where t is 1 to 2), $-S(O)_tR^{16}$ (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 (optionally substituted with one or more halo groups), aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and each R^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, and where each of the above substituents is unsubstituted unless otherwise indicated.

"C_1-C_3alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing one to three carbon atoms. The C_1-C_3alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

"C_1-C_6alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing one to six carbon atoms. The C_1-C_6alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

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

"C_2-C_6alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing two to six carbon atoms. The C_2-C_6alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

"C_3-C_6alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing three to six

carbon atoms. The C_3-C_8alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

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

"C_6-C_{12}alkyl" refers to an alkyl radical as defined above containing six to twelve carbon atoms. The C_6-C_{12}alkyl radical may be optionally substituted as defined for an alkyl group.

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

"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 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, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (where t is 1 to 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (where t is 1 to 2), $-S(O)_tR^{16}$ (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^{16} is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, and where each of the above substituents is unsubstituted.

"C_2-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 $-OR_a$ where R_a 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_6alkoxy" refers to an alkoxy radical as defined above containing one to six carbon atoms. The alkyl part of the C_1-C_6alkoxy 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 $-R_a$-O-R_a where each R_a 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_3alkoxyalkyl" refers to an alkoxyalkyl radical as defined above containing three carbon atoms. Each alkyl part of the C_3alkoxyalkyl 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 $-S(O)_2R_a$ where R_a 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_6alkylsulfonyl" refers to an alkylsulfonyl radical as defined above having one to six carbon atoms. The C_1-C_6alkylsulfonyl 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, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (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.

"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_{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 $-OR_b$ where R_b 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_6alkyl" refers to a radical of the formula $-R_h$-R_i where R_h is an unbranched alkyl radical having one to six carbons and R_i 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, decalinyl 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_6cycloalkyl" refers to a cycloalkyl radical as defined above having three to six carbon atoms. The C_3-C_6cycloalkyl 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 $-R_eR_d$ where R_e is an alkyl radical as defined above and R_d 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.

"C_4-C_{12}cycloalkylalkyl" refers to a cycloalkylalkyl radical as defined above having four to twelve carbon atoms. The C_4-C_{12}cycloalkylalkyl 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, 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-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 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, decahydroisoquinolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, trithianyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, and 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Unless stated 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, $-R^{16}-OR^{14}$, $-R^{16}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{16}-N(R^{14})_2$, $-R^{16}-C(O)R^{14}$, $-R^{16}-C(O)OR^{14}$, $-R^{16}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{16}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{16}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{16}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (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, heterocyclylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; each R^{16} is 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.

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

"Heterocyclylalkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_e$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_e is a heterocyclyl radical as defined above, and if the heterocyclyl is a nitrogen-containing heterocyclyl, the heterocyclyl may be attached to 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.

"C_3-C_{12}heterocyclylalkyl" refers to a heterocyclylalkyl radical as defined above having three to twelve carbons. The C_3-C_{12}heterocyclylalkyl 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 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, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, indolizinyl, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 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 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, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (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, alkenyl, 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, alkenyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, 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 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 $-R_aR_f$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_f 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 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 $-R_dR_f$ where R_d is a cycloalkyl radical as defined above and R_f is a heteroaryl radical as defined above. The cycloalkyl part of the heteroarylcycloalkyl radical may be optionally substituted as 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 $-R_bR_f$ where R_b is an alkenyl radical as defined above and R_f 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 $-R_a$-OH where R_a 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 an 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 an 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 an 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 $-R_c$-OH where R_c 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 an 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 an 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_h-OH where R_h 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.

"C_1-C_6trihaloalkyl" refers to a trihaloalkyl radical as defined above having one to six carbon atoms. The C_1-C_6trihaloalkyl may be optionally substituted as defined above for a trihaloalkyl group.

"Trihaloalkoxy" refers to a radical of the formula -OR_g where R_g 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.

"C_1-C_6trihaloalkoxy" refers to a trihaloalkoxy radical as defined above having one to six carbon atoms. The C_1-C_6trihaloalkoxy group may be optionally substituted as defined above for a trihaloalkoxy group.

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

"Prodrugs" is meant to indicate a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound of the .

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

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

The term "prodrug" is also meant to include any covalently bonded carriers which release the active compound of the invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of the invention may be prepared by modifying functional groups present in the compound of the invention in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound of the invention. Prodrugs include compounds of the invention wherein a hydroxy, amino or mercapto 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 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.

"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 that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

"Pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient" includes without

limitation any adjuvant, carrier, excipient, glidant, sweetening agent, diluent, preservative, dye/colorant, flavor enhancer, surfactant, wetting agent, dispersing agent, suspending agent, stabilizer, isotonic agent, solvent, or emulsifier which has been approved by the United States Food and Drug Administration as being acceptable for use in humans or domestic animals.

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

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain 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, 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, pamoic 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.

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.

"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 determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to his own knowledge and to this disclosure.

"Treating" or "treatment" as used herein covers the treatment of the disease or condition of interest in a mammal, preferably a human, having the disease or disorder of interest, and includes:

(i) preventing the disease or condition from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the condition but has not yet been diagnosed as having it;

(II) inhibiting the disease or condition, *i.e.*, arresting its development; or

(III) relieving the disease or condition, *i.e.*, causing regression of the disease or condition.

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

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

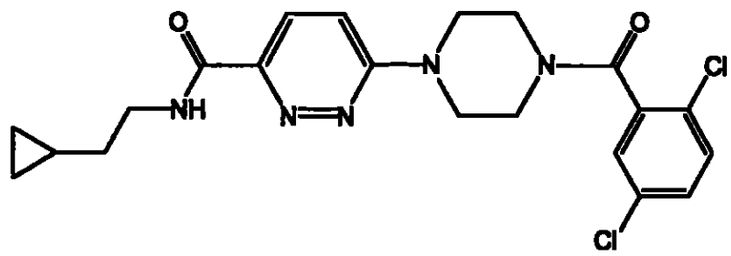
A "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures, which are not interchangeable. The present invention contemplates various stereoisomers and mixtures thereof and includes "enantiomers", which refers to two stereoisomers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

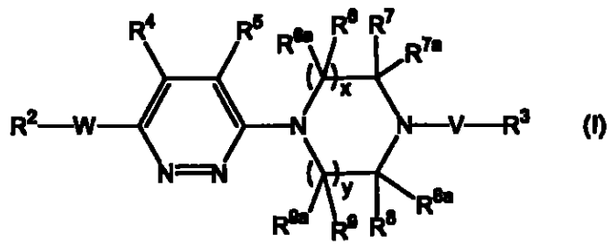
which are assumed to be bonded to sufficient hydrogen atoms to complete the valency.

For example, a compound of formula (III), as set forth above in the Summary of the Invention, where x and y are both 1; A is oxygen; W is -N(R^1)C(O)-; R^1, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen; R^2 is 2-cyclopropylethyl and R^3 is 2,5-dichlorophenyl, *i.e.*, a compound of the following formula:



is named herein as 6-[4-(2,5-Dichlorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)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):



(I)

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.

Embodiments of the Invention

In one embodiment of the Invention as set forth above in the Summary of the Invention, a group of compounds of formula (II) is directed to compounds wherein x

and y are each 1; W is selected from -C(O)N(R^1)- and -N(R^1)C(O)-; each R^1 is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl; R^2 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_7-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, C_{13}-C_{19}aralkyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, and C_3-C_{12}heteroarylalkyl; each R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_8alkyl, -OR^{11}, -C(O)OR^{11}, C_1-C_8trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl; R^3 is selected from the group consisting of C_3-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_3-C_{12}hydroxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_5-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12}heteroarylalkyl; each R^3 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy, C_1-C_8alkoxy, C_1-C_8alkylsulfonyl, halo, cyano, nitro, hydroxy, -$N(R^{12})_2$, -C(O)OR^{11}, -$S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, aryl or aralkyl; and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

Of this group of compounds of formula (II), a subgroup of compounds is directed to compounds wherein W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen; R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl; R^3 is C_3-C_{12}alkyl or C_3-C_{12}alkenyl, each optionally substituted with one or more halo groups; R^4 and R^5 are each hydrogen; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

Another subgroup of this group of compounds of formula (II) is directed to compounds wherein W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen; R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl; R^3 is C_3-C_{12}cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, C_1-C_8trihaloalkyl orC_1-C_8alkyl; R^4 and R^5 are each hydrogen; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

Another subgroup of this group of compounds of formula (II) is directed to compounds wherein W is -N(R^1)C(O)-; R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl and R^3 is C_3-C_{12}hydroxyalkyl optionally substituted with one or more halo groups; R^4 and R^5 are each hydrogen; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

Another subgroup of this group of compounds of formula (II) is directed to

compounds wherein W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen; R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl; R^3 is C_3-C_{12}alkoxy; R^4 and R^5 are each hydrogen; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

Another subgroup of this group of compounds of formula (II) is directed to compounds wherein W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen; R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl; R^3 is C_7-C_{12}aralkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo or C_1-C_6trihaloalkyl; R^4 and R^5 are each hydrogen; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

Another subgroup of this group of compounds of formula (II) is directed to compounds wherein W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen; R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl; R^3 is C_3-C_{12}heterocyclyl or C_3-C_{12} heteroaryl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl or aralkyl; R^4 and R^5 are each hydrogen; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

In another embodiment of the invention as set forth above in the Summary of the invention, a group of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen or sulfur; W is selected from -C(O)N(R^1)- and -N(R^1)C(O)-; each R^1 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl; 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_1-C_6alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_3-C_{12}heteroarylalkyl; each R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_6alkyl, -OR^{11}, -C(O)R^{11}, -OC(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -N(R^{12})$_2$, C_1-C_6trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy C_1-C_6alkylsulfonyl, -N(R^{12})$_2$, -OC(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -S(O)$_2$N(R^{12})$_2$, cycloalkyl, heterocyclyl and heteroarylcycloalkyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; or R^6 and R^{6a} together or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; each R^{11} is independently selected from

hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aryl or aralkyl; and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

Of this group of compounds of formula (III), a subgroup of compounds is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen or sulfur; W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl.

Of this subgroup of compounds of formula (III), a set of compounds is directed to compounds wherein R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of -OR^{11}, C_1-C_3alkyl or aryl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy, C_1-C_8alkylsulfonyl, -$N(R^{12})_2$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aryl or aralkyl; and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein A is oxygen; R^2 is C_1-C_{12}alkyl or C_2-C_{12}alkenyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, aryloxy, -$C(O)R^{11}$, -$OC(O)R^{11}$ or -$C(O)OR^{11}$; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy C_1-C_8alkylsulfonyl, -$N(R^{12})_2$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein A is oxygen; R^2 is C_2-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkenyl, each optionally substituted by one or more halo groups; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy C_1-C_8alkylsulfonyl, -$N(R^{12})_2$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected

from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein A is oxygen; R^2 is C_7-C_{12}aralkyl, where the aryl part of the C_7-C_{12}aralkyl group is optionally substituted by one or more substituents independently selected from halo, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, C_1-C_6trihaloalkyl, cycloalkyl and aryl, and the alkyl part of the C_7-C_{12}aralkyl group is optionally substituted by one or more substituents independently selected from hydroxy, halo, $-OR^{11}$ and $-OC(O)R^{11}$; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein A is oxygen; R^2 is C_1-C_6alkoxy or C_2-C_{12}alkoxyalkyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo or C_3-C_6cycloalkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein A is oxygen; R^2 is aryl optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, cyano, C_1-C_6alkyl, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, C_1-C_6trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by C_1-C_6trihaloalkyl or C_1-C_6trihaloalkoxy; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein A is oxygen; R^2 is C_1-C_{12}heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo,

C_1-C_3alkyl, -OR^{11}, -$C(O)R^{11}$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$C(O)N(R^{12})_2$ and C_1-C_8trihaloalkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by C_1-C_8trihaloalkyl or C_1-C_8trihaloalkoxy; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

Of this set of compounds of formula (III), a subset of compounds is directed to compounds wherein C_1-C_{12}heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, purinyl, pyrazinyl, indolyl, indazolyl, benzoimidazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl, thiazolyl and pyridazinyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein A is oxygen; R^2 is C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl or C_3-C_{12}heteroarylalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_3alkyl, -OR^{11}, -$C(O)R^{11}$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$C(O)N(R^{12})_2$ and C_1-C_8trihaloalkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by halo, C_1-C_8trihaloalkyl or C_1-C_8trihaloalkoxy; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

Of the group of compounds of formula (III) as set forth above, another subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen; W is -$C(O)N(R^1)$-; R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl.

Of this subgroup of compounds, a set of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein R^2 is C_3-C_{12}cycloalkyl or C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of -OR^{11}, C_1-C_3alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl or aryl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_8trihaloalkyl and C_1-C_8trihaloalkoxy; and each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein R^2 is C_1-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_1-C_8alkoxy or C_3-C_{12}alkoxyalkyl, each of which is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_3alkyl, -OR^{11}, -$C(O)R^{11}$, -$OC(O)R^{11}$,

-C(O)OR^{11}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -N(R^{12})$_2$, C$_1$-C$_6$trihaloalkyl, cycloalkyl and aryl; R^3 is phenyl optionally substituted by halo, C$_1$-C$_6$trihaloalkyl or C$_1$-C$_6$trihaloalkoxy; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C$_1$-C$_6$alkyl, C$_3$-C$_6$cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C$_1$-C$_6$alkyl.

Another set of this subgroup of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein R^2 is C$_7$-C$_{12}$aralkyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C$_1$-C$_3$alkyl, -OR^{11}, -C(O)R^{11}, -OC(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -N(R^{12})$_2$, C$_1$-C$_6$trihaloalkyl, cycloalkyl and aryl; R^3 is phenyl optionally substituted by halo, C$_1$-C$_6$trihaloalkyl or C$_1$-C$_6$trihaloalkoxy; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C$_1$-C$_6$alkyl, C$_3$-C$_6$cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C$_1$-C$_6$alkyl.

In another embodiment of the invention as set for above in the Summary of the Invention, another group of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen; W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^2 is cyclopropylethyl or cyclopropylmethyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl; R^4 and R^5 are each hydrogen; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

In another embodiment of the invention as set for above in the Summary of the Invention, another group of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen; W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^2 is C$_1$-C$_6$alkyl optionally substituted by -C(O)OR^{11}; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl; R^4 and R^5 are each hydrogen; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen; and R^{11} is hydrogen, methyl, ethyl or 1,1-dimethylethyl.

In another embodiment of the invention as set for above in the Summary of the Invention, another group of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen; W is -N(R^1)C(O)-; R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^2 is 2-phenylethyl or 3-phenylpropyl where the phenyl group is optionally substituted by one or more substituents independently selected from chloro, fluoro or -OR^{11}; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl; R^4 and R^5 are each hydrogen; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen; and R^{11} is hydrogen, methyl,

ethyl or 1,1-dimethylethyl.

In another embodiment of the invention as set for above in the Summary of the Invention, another group of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen; W is -C(O)N(R^1)-; R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^2 is cyclopropylethyl, cyclopropylmethyl or cyclopentylethyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

In another embodiment of the invention as set for above in the Summary of the Invention, another group of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen; W is -C(O)N(R^1)-; R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^2 is C_1-C_6alkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

In another embodiment of the invention as set for above in the Summary of the Invention, another group of compounds of formula (III) is directed to compounds wherein x and y are each 1; A is oxygen; W is -C(O)N(R^1)-; R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^2 is 3-phenylpropyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

In another embodiment of the invention as set forth above in the Summary of the Invention, a group of compounds of formula (IV) is directed to compounds wherein x and y are each 1; each R^1 is hydrogen or C_1-C_6alkyl; R^2 is selected from the group consisting of C_3-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_3-C_{12}hydroxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, C_3-C_{12}heterocyclyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, aryl, C_7-C_{12}aralkyl, C_1-C_{12}heteroaryl, and C_3-C_{12}heteroarylalkyl; each R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, oxo, thioxo, C_1-C_6alkyl, -OR^{11}, -C(O)OR^{11}, C_1-C_6trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl; R^3 is selected from the group consisting of C_3-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_3-C_{12}hydroxyalkyl, C_3-C_{12} hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}alkoxy, C_3-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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_3-C_{12}heteroarylalkyl; where each of the above R^3 groups are optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6alkylsulfonyl, halo, cyano, nitro, hydroxy, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; or R^6 and R^{6a} together or $R^7$and R^{7a} together are an oxo group while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6alkyl, aryl or aralkyl; and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

Of this group of compounds of formula (IV), a subgroup of compounds is directed to compounds wherein R^2 is C_3-C_{12}cycloalkyl or C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of $-OR^{11}$, C_1-C_3alkyl or aryl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Another subgroup of this group of compounds of formula (IV) is directed to compounds wherein R^2 is C_7-C_{12}aralkyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, $-OR^{11}$ or C_1-C_3alkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Another subgroup of this group of compounds of formula (IV) is directed to compounds wherein R^2 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, $-OR^{11}$ or C_1-C_3alkyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

Another subgroup of this group of compounds of formula (IV) is directed to compounds wherein R^2 is C_2-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkyl or C_2-C_{12}alkoxyalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, $-OR^{11}$ or $-C(O)OR^{11}$; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

In another embodiment of the invention as set for above in the Summary of the Invention, another group of compounds of formula (IV) is directed to compounds wherein x and y are each 1; each R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^2 is benzyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

In another embodiment of the invention as set for above in the Summary of the Invention, another group of compounds of formula (IV) is directed to compounds wherein x and y are each 1; each R^1 is hydrogen, methyl or ethyl; R^2 is pentyl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

In another embodiment of the invention as set forth above in the Summary of the Invention, a group of compounds of formula (Va) is directed to compounds wherein x and y are each independently 1; W is $-N(R^1)C(O)-$; each R^1 is hydrogen or C_1-C_6alkyl; R^2 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_7-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkenyl, C_1-C_{12}alkoxy, C_2-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, C_{13}-C_{16}aralkyl, C_3-C_{12}heterocyclyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl, and C_2-C_{12}heteroarylalkyl; each R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_3alkyl, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, C_1-C_6trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl; 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_1-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_2-C_{12}heteroarylalkyl;

each R^3 is optionally substituted by one or more substitutents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl and heteroarylcycloalkyl; R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl; and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

Of this group of compounds of formula (Va), a subgroup of compounds is directed to compounds wherein R^2 is C_3-C_{12}cycloalkyl or C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl, $-OR^{11}$, C_1-C_3alkyl or aryl; R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy, C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl; each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl; and each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

Specific embodiments of the above-described groups, subgroups and sets of compounds of formula (II), (III), (IV) and (Va) are disclosed herein in the Examples set forth below.

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

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

compound of the invention is present in an amount effective to reduce said lipid level.

Utility and Testing of the Compounds of the Invention

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

In general, the present invention provides a method for treating a patient for, or protecting a patient from developing, a disease related to dyslipidemia and/or a disorder of lipid metabolism, wherein lipid levels in an animal, especially a human being, are outside the normal range (*i.e.*, abnormal lipid level, such as elevated plasma lipid levels), especially levels higher than normal, preferably where said lipid is a fatty acid, such as a free or complexed fatty acid, triglycerides, phospholipids, or cholesterol, such as where LDL-cholesterol levels are elevated or HDL-cholesterol levels are reduced, or any combination of these, where said lipid-related condition or disease is an SCD-mediated disease or condition, comprising administering to an animal, such as a mammal, especially a human patient, a therapeutically effective amount of a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention wherein the compound modulates the activity of SCD, preferably human SCD1.

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

The general value of the compounds of the invention in modulating, especially inhibiting, the activity of SCD can be determined using the assay described below in Example 33. Alternatively, the general value of the compounds in treating disorders and diseases may be established in industry standard animal models for demonstrating the efficacy of compounds in treating obesity, diabetes or elevated triglyceride or cholesterol levels or for improving glucose tolerance. Such models include Zucker obese *fa/fa* rats (available from Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), or the Zucker diabetic fatty rat (ZDF/GmiCrl-*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 hypertriglyceridemia secondary to another disorder or disease, such as hyperlipoproteinemias, familial histiocytic reticulosis, lipoprotein lipase deficiency, apolipoprotein deficiency (such as ApoCII deficiency or ApoE deficiency), and the like, or hypertriglyceridemia of unknown or unspecified etiology.

An SCD-mediated disease or condition also includes a disorder of polyunsaturated fatty acid (PUFA) disorder, or a 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, 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.

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

An SCD-mediated disease or condition also includes a disease or condition which is, or is related to, neurological diseases, psychiatric disorders, multiple 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, 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 299E, Human coronavirus OC43, Murine hepatitis virus, Porcine epidemic diarrhea virus, Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, Porcine transmissible gastroenteritis virus, Rat coronavirus, Turkey coronavirus, Rabbit coronavirus, Berne virus, Breda virus; FLAVIVIRIDAE including Hepatitis C virus, West Nile virus, Yellow Fever virus, St. Louis encephalitis virus, Dengue Group, Hepatitis G virus, Japanese B encephalitis virus, Murray Valley encephalitis virus, Central European tick-borne encephalitis virus, Far Eastern tick-borne encephalitis virus, Kyasanur forest virus, Louping ill virus, Powassan virus, Omsk hemorrhagic fever virus, Kumlinge virus, Absetarov anzalova hypr virus, Ilheus virus, Rocio encephalitis virus, Langat virus, Pestivirus , Bovine viral diarrhea, Hog cholera virus, Rio Bravo Group, Tyulenly 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 μM, preferably below 1 μM 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 μM, less than 5 μM, less than 2.5 μM, less than 1 μM, 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 Brownlie et al, *supra*. When tested in this assay, compounds of the invention had less than 50% remaining SCD activity at 10 μM concentration of the test compound, preferably less than 40% remaining SCD activity at 10 μM concentration of the test compound, more preferably less than 30% remaining SCD activity at 10 μM concentration of the test compound, and even more preferably less than 20% remaining SCD activity at 10 μM 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 microcrosomes 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 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0

(measuring all reaction products of 16:0 desaturation over 16:0 substrate). Desaturation index is primarily measured in liver or plasma triglycerides, but may also be measured in other selected lipid fractions from a variety of tissues. Desaturation index, generally speaking, is a tool for plasma lipid profiling.

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

Inhibition of SCD expression may also affect the fatty acid composition of membrane phospholipids, as well as production or levels of triglycerides and cholesterol esters. The fatty acid composition of phospholipids ultimately determines membrane fluidity, while the effects on the composition of triglycerides and cholesterol esters can affect lipoprotein metabolism and adiposity.

In carrying out the procedures of the present invention it is of course to be understood that reference to particular buffers, media, reagents, cells, culture conditions and the like are not intended to be limiting, but are to be read so as to include all related materials that one of ordinary skill in the art would recognize as being of interest or value in the particular context in which that discussion is presented. For example, it is often possible to substitute one buffer system or culture medium for another and still achieve similar, if not identical, results. Those of skill in the art will have sufficient knowledge of such systems and methodologies so as to be able, without undue experimentation, to make such substitutions as will optimally serve their purposes in using the methods and procedures disclosed herein.

Pharmaceutical Compositions of the Invention and Administration

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

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

Those skilled in the art know how to determine suitable doses of the compounds for use in treating the diseases and disorders contemplated herein. Therapeutic doses are generally identified through a dose ranging study in humans based on preliminary evidence derived from animal studies. Doses must be sufficient to result in a desired therapeutic benefit without causing unwanted side-effects for the patient. The preferred dosage range for an animal is 0.001 mg/Kg to 10,000 mg/Kg, including 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg 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 pharmaceutical excipients and other matters relevant to the delivery of the compounds to a subject in need thereof.

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

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.

It will also be appreciated by those skilled in the art that in the process described below the functional groups of intermediate compounds may need to be protected by suitable protecting groups. Such functional groups include hydroxy, amino, mercapto and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include

trialkylsilyl or diarylalkylsilyl (*e.g.*, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, and the like. Suitable protecting groups for amino, amidino and guanidino include *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and the like. Suitable protecting groups for mercapto include -C(O)-R" (where R" is alkyl, aryl or arylalkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl and the like. Suitable protecting groups for carboxylic acid include alkyl, aryl or arylalkyl esters.

Protecting groups may be added or removed in accordance with standard techniques, which are well-known to those skilled in the art and as described herein.

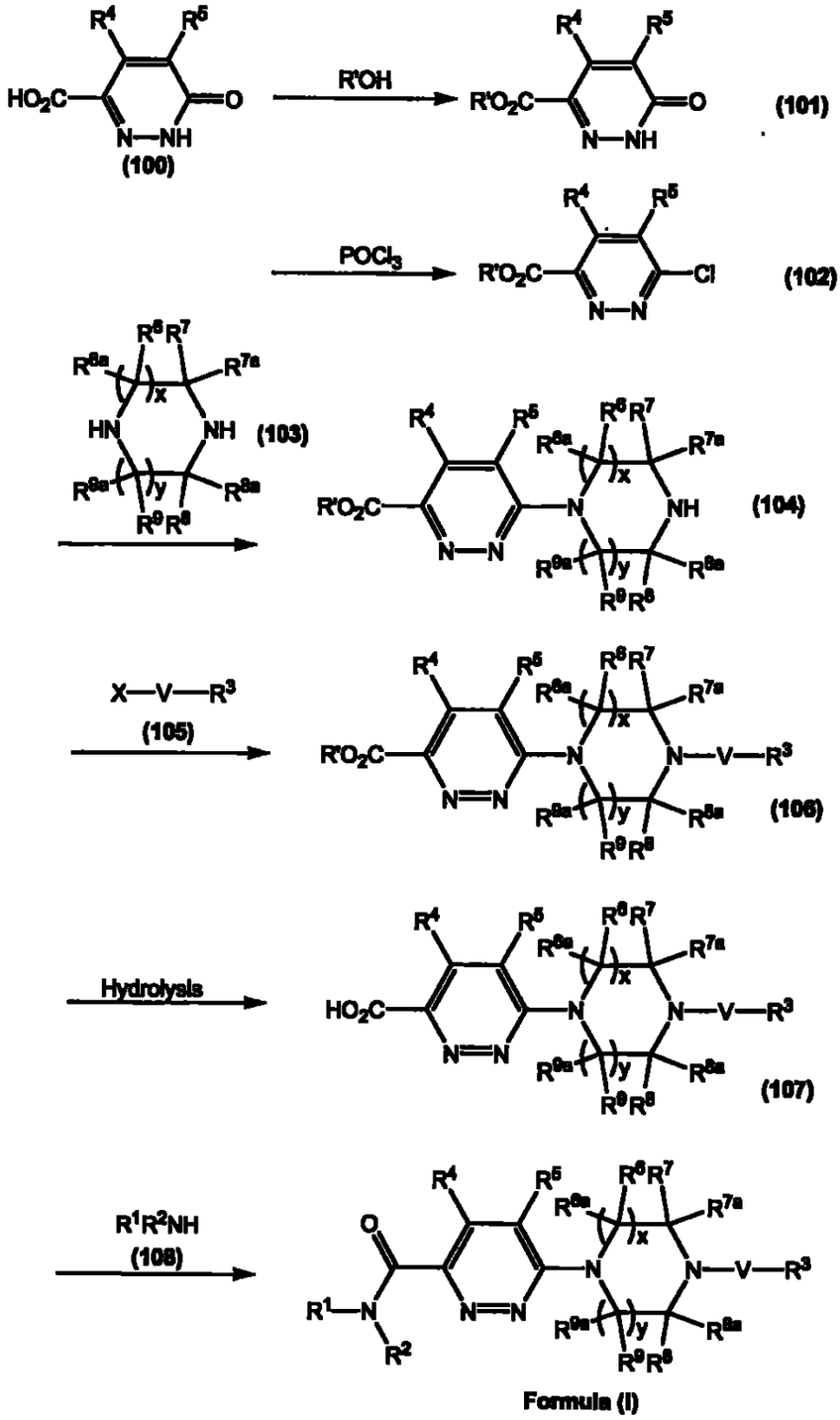
The use of protecting groups is described in detail in Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. The protecting group may also be a polymer resin such as a Wang resin or a 2-chlorotrityl-chloride resin.

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

The following Reaction Schemes illustrate methods to make compounds of this invention. It is understood that one of those skilled in the art would be able to make these compounds by similar methods or by methods known to one skilled in the art. In general, starting components may be obtained from sources such as Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, etc. or synthesized according to sources known to those skilled in the art (see, e.g., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)) or prepared as described in this invention.

In general, the compounds of formula (I) of this invention where W is $-N(R^1)C(O)-$ can be synthesized following the general procedure as described in Reaction Scheme 1.

REACTION SCHEME 1



Formula (I)

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 101. A carboxylic acid of formula (100) can easily be converted to an ester of formula (101) following a standard procedure in the literature known to one skilled in the art.

Compound 102. A mixture of a compound of formula (101) obtained above and phosphorous oxychloride is carefully heated to reflux for 2-8 hours. The reaction mixture is then cooled and excess phosphorous oxychloride is removed. The residue is then poured into ice water. The precipitate obtained is collected by filtration, washed with saturated $NaHCO_3$ and water, and then dried to yield the compound of formula (102).

Compound 104. A mixture of the compound of formula (102) (1 equivalent) and the compound of formula (103) (3 equivalent) in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide or acetonitrile but not limited to is refluxed for 1-4 hours. The solvent is then removed *in vacuo*. The residue is dissolved in a solvent such as dichloromethane or ethyl acetate but not limited to. The resulting solution is washed with water, brine, and then dried. The organic phase was concentrated *in vacuo* to afford the compound of formula (104).

Compound 106. To a stirred solution of the compound of formula (104) (1 equivalent) in a solvent such as dichloromethane, toluene or THF but not limited to is added the solution of a chloride or bromide of formula (105) (1 equivalent) in the presence of a base such as triethylamine or Hunigs base but not limited to at 0°C. The resulting mixture is stirred at ambient temperature for 6-18 hours and then quenched with water. The organic phase is washed with water, brine, dried and then concentrated *in vacuo* to afford the product of formula (106) which is further purified by chromatography or crystallization.

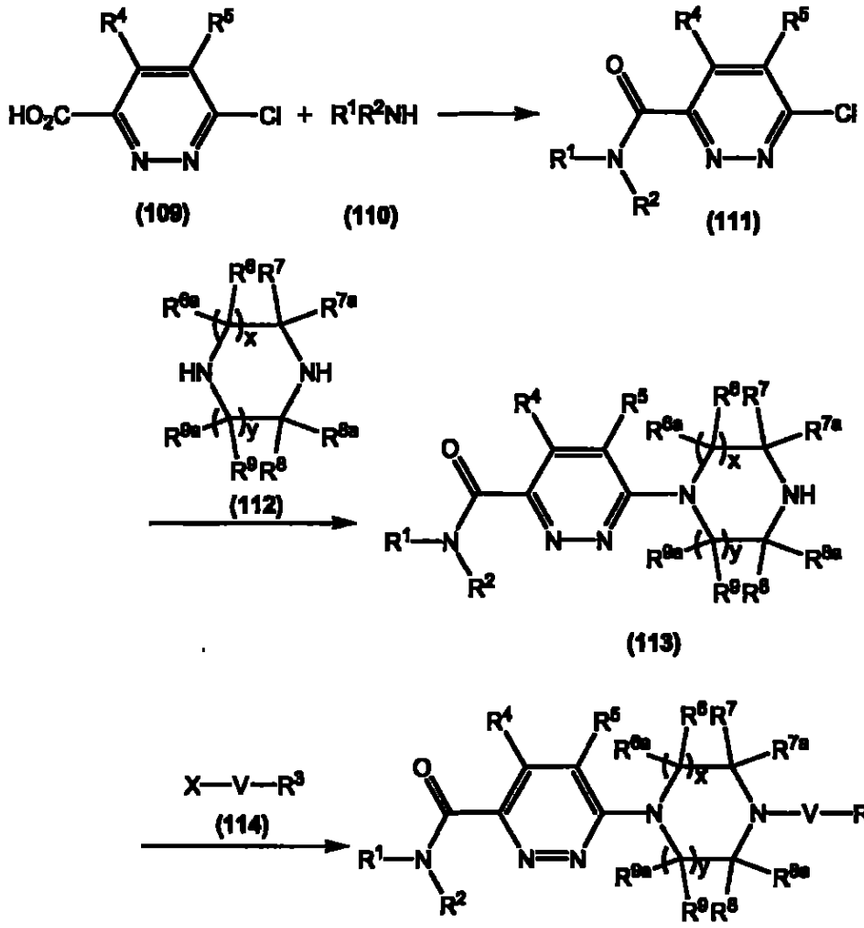
Compound 107. A solution of a compound of formula (106) obtained above is dissolved in an adequate solvent and the ester is converted to a carboxylic acid under a standard condition known to one skilled in the art to obtain the carboxylic acid of formula (107).

Compound of formula (I). To a solution of a compound of formula (107) (1 equivalent) in a solvent such as dichloromethane, toluene or THF but not limited to is added a base such as triethylamine or Hunigs base but not limited to (2.5 equivalent),

followed by the addition of a coupling agent such as *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimide (1.1 equivalent). The resulting mixture is stirred for 15 minutes to an hour and an amine of formula (108) (1.1 equivalent) is added. The mixture is stirred for 8 - 24 hours, then washed with water, dried and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography or crystallization from a suitable solvent affords the compound of formula (I).

Alternatively, compounds of formula (I) of this invention where W is --$N(R^1)C(O)$- can be synthesized following the general procedure as described in Reaction Scheme 2.

REACTION SCHEME 2



The starting materials for the above reaction scheme are commercially available or can be prepared according to methods known to one skilled in the art or by

methods disclosed herein. In general, the compounds of the invention are prepared in the above reaction scheme as follows:

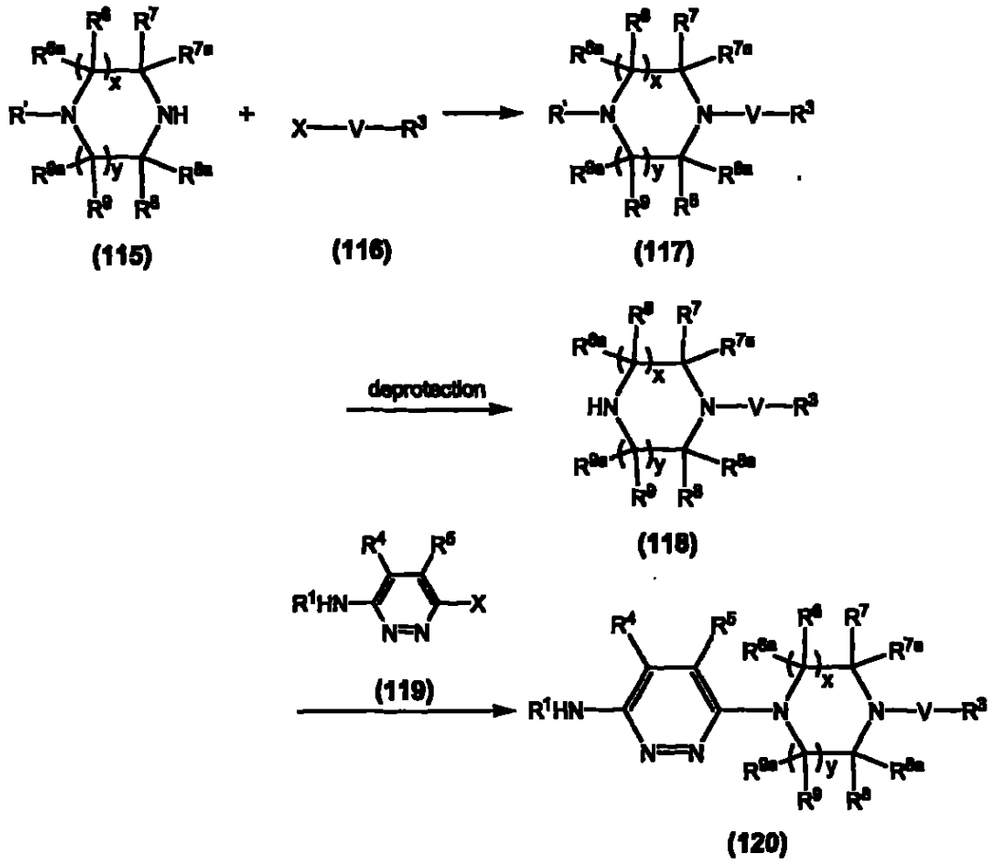
Compound 111. To a solution of substituted 6-chloropyridazinyl-3-carboxylic acid of formula (109) (1 equivalent) in a solvent such as dichloromethane, toluene or THF but not limited to is added a base such as triethylamine or Hunigs base but not limited to (2.5 equivalent), followed by the addition of a coupling agent such as *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide (1.1 equivalent). The resulting mixture is stirred for 15 minutes to an hour and an amine of formula (110) (1.1 equivalent) is added. The mixture is stirred for 8 - 24 hours, then washed with water, dried and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography or crystallization from a suitable solvent affords the compound of formula (111).

Compound 113. A mixture of the compound of formula (111) (1 equivalent) and the compound of formula (112) (3 equivalent) in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide or acetonitrile but not limited to is refluxed for 1-4 hours. The solvent is then removed *in vacuo*. The residue is dissolved in a solvent such as dichloromethane or ethyl acetate but not limited to. The resulting solution is washed with water, brine, and then dried. The organic phase was concentrated *in vacuo* to afford the compound of formula (113).

Compound of Formula (I). To a stirred solution of the compound of formula (113) (1 equivalent) in a solvent such as dichloromethane, toluene or THF but not limited to is added the solution of a chloride or bromide of formula (114) (1 equivalent) in the presence of a base such as triethylamine or Hunigs base but not limited to at 0°C. The resulting mixture is stirred at ambient temperature for 6-18 hours and then quenched with water. The organic phase is washed with water, brine, dried and then concentrated *in vacuo* to afford the compound of formula (I) which is further purified by chromatography or crystallization.

Alternatively, compounds of formula (I) of this invention where W is -C(O)N(R^1)- can be synthesized following the general procedure as described in Reaction Scheme 3.

REACTION SCHEME 3



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 117. To a stirred solution of the amine of formula (115) (1 equivalent) in a solvent such as dichloromethane or toluene but not limited to is added the solution of a chloride or bromide of formula (116) (1 equivalent) in a solvent such as dichloromethane or toluene but not limited to in the presence of a base such as triethylamine or Hunigs base but not limited to. The resulting mixture is stirred at ambient temperature for an adequate time period and then quenched with water. The organic phase is washed with water, brine, dried and then concentrated *in vacuo* to afford the product of formula (117).

Compound 118. A solution of compound of formula (117) obtained above is dissolved in an adequate solvent and the protecting group R' is removed under standard deprotection conditions such as hydrolysis or hydrogenation to obtain the amine of formula (118).

Compound 120. A mixture of a chloropyridazine of formula (119) (1 equivalent) and the amine of formula (118) obtained above (1.5 equivalent) in an adequate solvent is heated at reflux for 4 - 24 hours. To the reaction mixture is added a basic solution such as NaOH solution. The aqueous layer is extracted by an organic solvent such as dichloromethane or ethyl acetate. The combined organic phase is dried, then evaporated to dryness. The crude compound is purified by column chromatography or crystallization to afford the compound of formula (120).

Compound of Formula (I).

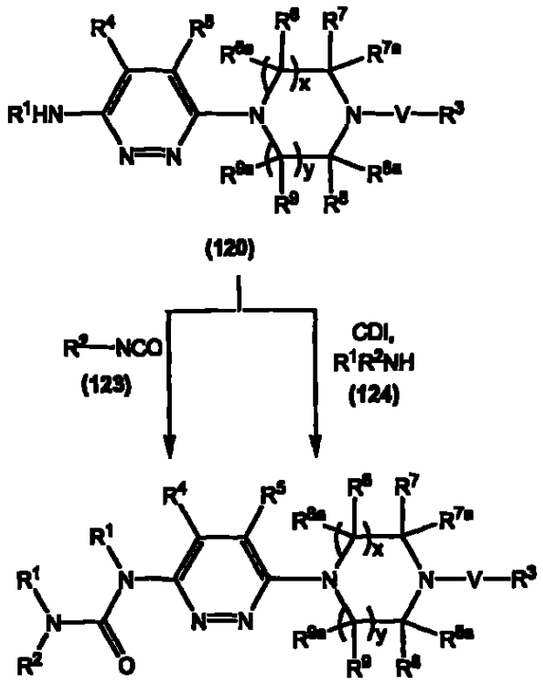
Method A. To a stirred solution of compound of formula (120) (1 equivalent) in a solvent such as dichloromethane, acetonitrile or toluene is added the solution of a compound of formula (121) (1 equivalent) in the presence of a base such as triethylamine or Hunigs base (1 equivalent) at 0°C. The resulting mixture is stirred at ambient temperature for 8 - 24 hours and then quenched with water. The organic phase is washed with water, brine, dried and then concentrated *in vacuo*. Further purification by column chromatography or crystallization from a suitable solvent affords the compound of formula (I).

Method B. To a solution of a carboxylic acid of formula (122) (1 equivalent) in a solvent such as dichloromethane, toluene or THF is added a base such as triethylamine or Hunigs base (2.5 equivalent), followed by the addition of a coupling agent such as (3-dimethylaminopropyl)ethyl carbodiimide (1.1 equivalent). The resulting mixture is stirred for 15 minutes to an hour and an amine of formula (120) (1.1

equivalent) is added. The mixture is stirred at ambient temperature for 8 - 24 hours, then washed with water, dried and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography or crystallization from a suitable solvent affords the compound of formula (I).

Alternatively, compounds of formula (IV) of this invention can be synthesized following the general procedure as described in Reaction Scheme 4.

REACTION SCHEME 4



Formula (IV)

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 of Formula (IV):

Method C. To a stirred solution of the compound of formula of (120) (1 equivalent) in an anhydrous solvent such as DMF but not limited to is added an isocyanate of formula (123) (3 equivalent), and the mixture is then heated to 60 - 80°C for 4 - 24 hours. The mixture is concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by column chromatography or crystallization from a suitable solvent affords the

compound of Formula (IV).

Method D. A compound of formula (120) (1 equivalent) is slowly added to an ice cold solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (1.5 to 2.5 equivalent) in an anhydrous solvent such as dichloromethane. The temperature is then raised to ambient temperature and the reaction mixture is stirred for another 2 - 8 hours. An amine of formula (124) (1 equivalent) is then added to the reaction mixture which is stirred at ambient temperature overnight under nitrogen atmosphere. The reaction mixture is then washed with saturated sodium bicarbonate and brine solution, concentrated and purified by flash column chromatography to afford the compound of formula (IV).

Although anyone skilled in the art is capable of preparing the compounds of the invention according to the general techniques disclosed above, more specific details on synthetic techniques for compounds of the invention are provided elsewhere in this specification for convenience. Again, all reagents and reaction conditions employed in synthesis are known to those skilled in the art and are available from ordinary commercial sources.

PREPARATION 1

SYNTHESIS OF 2-CYCLOPROPYLETHYLAMINE

Concentrated sulfuric acid (20.66 mL) was added dropwise to a vigorously stirred suspension of lithium aluminum hydride (764.4 mmol) in 800 mL of anhydrous ethyl ether (40 mL) at 0 °C for at least 2 hour period. The reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 1 hour, and a solution of cyclopropylacetonitrile (248.5 mmol) in 100 mL of anhydrous ethyl ether was added dropwise. The resulting mixture was heated to reflux for 2 hours, then cooled to 0 °C, cautiously quenched with crushed ice. A solution of 38 g of NaOH in 350 mL of water was added, and the organic layer was decanted from the resulting aluminum hydroxide precipitate. The precipitate was washed thoroughly with ethyl ether (3 x 600 mL). All ethereal extracts were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was distilled off to afford 172.5 mmol of 2-cyclopropylethylamine as a colorless liquid (bp ~ 100-108 °C). Yield 70%.

PREPARATION 2

SYNTHESIS OF 6-CHLOROPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID

To a mechanically stirred solution of 3-chloro-6-methylpyridazine (155.6 mmol) in 140 mL of concentrated sulfuric acid, finely powdered potassium dichromate (55.40

g) was added slowly, the temperature being kept below 50 °C. When the addition was complete, stirring was continued for another 4 hours at 50 °C. The viscous, dark green liquid was then cooled and crushed ice was added cautiously. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (6 x 400 mL). The ethyl acetate extracts were combined, dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was concentrated *in vacuo* to yield slightly red colored 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (106.6 mmol). This material was used for next reaction without further purification. Yield 69%. m.p. 145°C (dec). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.1, 8.20, 8.05.

PREPARATION 3

SYNTHESIS OF 6-CHLOROPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

To a solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (15.8 mmol) in dichloromethane (95 mL) was added diisopropylethylamine (46.7 mmol), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (23.7 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (23.7 mmol) under nitrogen atmosphere at ambient temperature. The resulting mixture was stirred for 15 minutes and 2-cyclopropylethylamine (20.2 mmol) was added. After stirring for 36 hours at ambient temperature, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (100 mL), then washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was removed *in vacuo*. Purification via column chromatography (30% ethyl acetate in hexanes) afforded the title compound (8.70 mmol). Yield 55%.

PREPARATION 4

SYNTHESIS OF 6-CHLOROPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

The mixture of 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxylic acid monohydrate (3.16 g; 20.0 mmol), dimethylformamide (0.5 mL) and thionyl chloride (5-7 mL) in chloroform (70 mL) was kept at 50-60 °C overnight. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* to dryness. The solid residue was dissolved in dichloromethane (70 mL) and added dropwise to the mixture of 3-methylbutylamine (30 mmol, 2.7 mL) and triethylamine (5 mL) in dichloromethane (150 mL) at ambient temperature. The mixture was stirred for 30 min, washed sequentially with 10% HCl solution, saturated $NaHCO_3$ and water, and then dried over $MgSO_4$. The final compound was isolated by recrystallization from ether:hexanes (5:1) (19.76 mmol). Yield: 98%.

PREPARATION 5

SYNTHESIS OF [4-(6-AMINOPYRIDAZIN-3-YL)PIPERAZIN-1-YL](2-TRIFLUOROMETHYL-PHENYL)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 $MgSO_4$ and then concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a pall yellow solid used for next step reaction without further purification.

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.

C. A mixture of 3-amino-6-chloropyridazine (0.648 g, 5.00 mmol) and the HCl salt obtained above (7.5 mmol) was heated at 150°C for 24 hours. To the reaction mixture was added 10 mL of 1 N NaOH and 100 mL of dichloromethane, and the aqueous layer was extracted twice with 100 mL of dichloromethane. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4, evaporated to dryness. The crude compound was purified by flash chromatography to give the title compound as a yellow solid.

PREPARATION 6

SYNTHESIS OF (5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)PIPERAZIN-1-YLMETHANONE

A. To a solution 1-benzylpiperizine (4.65 g, 4.58 mL, 26.4 mmol) in dichloromethane (200 mL) was added diisopropylethylamine (4.65 g, 6.2 mL, 36.0 mmol) followed by 5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride (5.43 g, 3.63 mL, 23.9 mmol) at 0°C. The reaction solution was stirred at ambient temperature for 16 hours then diluted with dichloromethane (100 mL) and washed with water (3 x 100 mL). After

the solvent was removed *in vacuo*, the product (9.81 g, quantitative yield) was obtained as a viscous oil which was used for next step reaction without further purification.

B. The viscous oil was diluted in methanol (100 mL) and Pd/C (981 mg) was added. The mixture was stirred under H_2 for 16 hours. After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo* to yield 6.98 g (94%) of the product.

PREPARATION 7

SYNTHESIS OF 6-PIPERAZIN-1-YL-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

A mixture of piperazine (1.48 g, 17.2 mmol) and 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide (1.29 g, 5.73 mmol) in acetonitrile (60 mL) was heated at reflux for 16 hours. After the reaction mixture was cooled, the gummy material was diluted with dichloromethane (50 mL), washed with water (2 x 20 mL), dried over $MgSO_4$. After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography eluting with dichloromethane (100%) then with methanol: dichloromethane (1:9) to obtain 1.18 g (75%) of the product as a solid.

PREPARATION 8

SYNTHESIS OF 2-AMINO-1-CYCLOPROPYLETHANOL

A. To a stirred mixture of cyclopropanecarboxyaldehyde (1.00 g, 14.3 mmol) and nitromethane (0.765 g, 14.3 mmol) in MeOH at 0°C was added dropwise a solution of NaOH (0.57 g) in water. The reaction mixture was kept stirring for 1 hour and a white solid was precipitated. Glacial acetic acid (0.807 mL) was then added to this mixture dropwise. The organic layer was extracted with ether (3 x 7 mL) and dried over $MgSO_4$ to yield 2-nitro-1-cyclopropylethanol which was used for the next step reaction without further purification.

B. The nitro compound obtained above was dissolved in 4 mL of dry ether and then added dropwise to a stirred slurry of lithium aluminum hydride (0.997 g, 26.3 mmol) in dry ether (30 mL) under refluxing over 1 hour. The reflux was maintained for 2 more hours and then 2-propanol (9 mL) was added and followed by the addition of saturated NaCl solution (3 mL). The mixture was stirred for another 20 minutes and then extracted with mixture of 2-propanol:ether (1:3). 2-Amino-1-cyclopropylethanol was obtained after removal of the solvents and used for next step reaction without further purification.

PREPARATION 9

SYNTHESIS OF 6-CHLOROPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYL-2-HYDROXYETHYL)AMIDE

To the solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (375 mg, 2.37 mmol) in 5 mL of dioxane was added thionyl chloride (420 mg, 3.56 mmol). The mixture was refluxed for 4 hours and the solvent was removed *in vacuo*. 2-Amino-1-cyclopropylethanol (479 mg, 4.73 mmol) in 5 mL of dioxane was added to the residue and followed by the addition of triethylamine (0.2 mL). The mixture was stirred at ambient temperature overnight. Water was added to the mixture and then extracted with ethyl acetate. The organic extract was separated, washed with water and brine; dried over Na_2SO_4. The residue after removal of solvent was purified by column chromatography eluted with ethyl acetate:hexane (70:30) to yield 58 mg of the white desired product.

PREPARATION 10

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

A. 2-Trifluoromethylbenzoyl chloride was added dropwise to a cooled (0 °C) and stirred solution of 1-Boc-piperazine (0.100 mol) and triethylamine (0.12 mol) in dichloromethane (250 mL) over 15 minutes. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 6 hours. Water (100 mL) was then added to the mixture and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL), the combined organic phase was washed with water and brine; dried over Na_2SO_4 and then concentrated *in vacuo* to afford the product in quantitative yield.

B. A solution of 4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester obtained above (10 mmol) in a mixture of trifluoroacetic acid and dichloromethane (1:4, 50 mL) was stirred at ambient temperature for 5 hours. After concentration *in vacuo*, the residue was dissolved in dichloromethane (100 mL) and washed sequentially with saturated sodium bicarbonate, water, and brine; dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give piperazine-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)-methanone in 97% yield.

PREPARATION 11

SYNTHESIS OF 6-PIPERAZIN-1-YLPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

A solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (2.52 g,

11.0 mmol) and piperazine (2.83 g, 32.8 mmol) in acetonitrile (30 mL) was heated to refluxed for 2 hours. The solvent was removed by evaporation, the residue was dissolved in water (50 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The organic extract was dried over anhydrous Na_2SO_4 and then evaporated. The residue was passed through a pad of silica gel and concentrated to give 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (2.68 g, 88% yield). MS (ES+) *m/z* 278 (M+1).

PREPARATION 12

SYNTHESIS OF 6-PIPERAZIN-1-YLPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

A solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide (7.8 g, 34 mmol) and piperazine (8.93 g, 103 mmol) in acetonitrile (100 mL) was heated to refluxed for 2 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue was dissolved in water (100 mL). The aqueous solution was extracted with dichloromethane (5 x 100 mL) and the organic extract was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered through a pad of silica gel and concentrated to give 6-piperazin-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide (8.2 g, 88%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.87, 6.89, 3.78-3.50, 3.12-2.90, 1.77-1.49, 0.83-0.60, 0.51-0.36, 0.15-0.01.

PREPARATION 13

SYNTHESIS OF 6-CHLOROPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(3-FLUOROPHENYL)ETHYL]AMIDE

To a solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (0.31 g, 1.94 mmol) in dichloromethane(15.5 mL) was added diisopropylethylamine (0.73 mL, 4.19 mmol), followed by 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (0.28 g, 2.1 mmol) and 1-(3-dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide (0.37 mL, 2.1 mmol). The resulting mixture was stirred for 15 minutes, followed by the addition of 3-fluorophenethylamine (0.28 mL, 2.1 mmol). After stirring for 27 hours at ambient temperature, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (200 mL), washed with water (4 x 25 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography eluted with dichloromethane: ethyl acetate (2:1) afforded the product as a white powder (0.205 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26, 8.12, 7.67, 7.28-7.23, 6.95-6.89, 3.80-3.75, 2.95.

PREPARATION 14

SYNTHESIS OF (*E*)-2-TRIFLUOROMETHYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID

A. To a stirred solution of trimethylsulfoxonium iodide (4.85 g, 22.0 mmol) in DMSO (20 mL) under nitrogen at 25-30°C was added a dispersion of sodium hydride in mineral oil (0.88 g, 22 mmol) in portions. Upon completion of hydrogen evolution (30 minutes), a solution of ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (3.36 g, 3 mL, 20 mmol) in DMSO (10 mL) was added dropwise so that the temperature did not exceed 35 °C. The resulting mixture was stirred at 25-30 °C for 30 minutes and then at 55-60 °C for 1 hour. The mixture was poured into 150 mL of aqueous solution of ammonium chloride (4 g). The solution was extracted with ether and ethereal extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give a crude product.

B. To a solution of the crude product obtained above was added tetrahydrofuran (75 mL), water (38 mL) and lithium hydroxide (3.36 g, 80 mmol). The mixture was stirred and heated to 80°C for 5.5 hours and then evaporated to remove tetrahydrofuran. The aqueous layer was extracted with hexanes (2 × 30 mL), acidified with concentrated HCl and then extracted with dichloromethane (3 × 100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4. Removal of the solvent afforded 2-trifluoromethylcyclopropane-carboxylic acid (1.53 g).

PREPARATION 15

SYNTHESIS OF 6-CHLOROPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID PENTYLAMIDE

To a flask containing 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (375 mg, 2.37 mmol) in dioxane (5 mL) was added thionyl chloride (420 mg, 0.26 mL, 3.56 mmol). The brown mixture was refluxed for 6 hours under nitrogen with stirring. After cooling to ambient temperature, the solvent was removed by rotary evaporator. The gummy black material was diluted with dioxane (5 mL) and the resulting solution was cooled in an ice-water bath. To the cooled solution was added amyl amine (410 mg, 0.55 mL, 4.74 mmol). The resulting black reaction solution was stirred at ambient temperature for 16 hours under nitrogen. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in dichloromethane (25 mL). The solution was washed with water (2 x 10 mL) and the organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered-off the solid and concentrated to afford a gummy material which was purified by column chromatography eluted with dichloromethane to yield 310 mg (57%) of the product as a colourless solid. m.p. 98-101°C. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28, 8.05, 7.68, 3.51, 1.69-1.63, 0.90. MS (ES+) *m/z* 228 (M+1).

PREPARATION 16

SYNTHESIS OF 3-CYCLOPROPYLPROPYLAMINE

A. *p*-Toluenesulfonyl chloride (7.20 g, 37.8 mmol) was added to a cooled (0 °C) solution of 2-cyclopropylethanol (4.00 g, 46.4 mmol) in pyridine (10 mL) and dichloromethane (60 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight, then diluted with ether (200 mL) and washed sequentially with water, 10% HCl, water and brine and then dried over anhydrous Na_2SO_4. Toluene-4-sulfonic acid 2-cyclopropylethyl ester (8.1 g, 89%) was obtained after removal of solvent and used for next step reaction without further purification.

B. A mixture of toluene-4-sulfonic acid 2-cyclopropylethyl ester (8.1 g, 33.7 mmol), sodium cyanide (5.0 g, 102 mmol) and tetrabutylammonium iodide (0.5 g) in DMF (30 mL) was heated at 90 °C overnight. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, diluted with ether (200 mL), washed with water and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4. 3-Cyclopropylpropionitrile (3.2 g, 99%) was obtained after removal of solvent.

C. Concentrated sulfuric acid (2.73 mL) was added drop wise to a vigorously stirred ethereal solution of lithium aluminum hydride (3.792 g, 99.43 mmol) in 40 mL of ether at 0 °C. The reaction mixture was then warmed to ambient temperature and stirred for 1 hour. A solution of 3-cyclopropylpropionitrile (3.085 g, 32.47 mmol) in ether (10 mL) was added drop wise. The resulting mixture was heated at reflux for 2 hours, then cooled to 0 °C, and subsequently slowly quenched with water. A solution of NaOH (2 g in 18 mL of H_2O) was added and organic phase was decanted from the resulting aluminum hydroxide precipitate, which was washed with ether (3 X 20 mL). All ethereal portions were combined, and the solvent was distilled off and 3-cyclopropylproylamine was obtained as a light yellow liquid (2.01 g, 62.5%).

PREPARATION 17

SYNTHESIS OF 6-(3,5-DIMETHYL-PIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

To a solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide (0.57 g, 2.52 mmol) and Bu_4NBr (0.16 g, 0.50 mmol) in dioxane (20 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (0.75 mL, 0.77 g, 5.04 mmol). The brown reaction mixture was heated at reflux for 16 hours, then cooled to ambient temperature. The solvent was removed *in vacuo*. The crude material was diluted with

ethyl acetate (50 mL). The solution was washed with water (3 x 20 mL), dried over $MgSO_4$. After filtration, the solvent of the filtrate was removed *in vacuo*. The product was isolated as a brown gummy material (0.72 g, 74%) that was directly used for the next step without further purification.

PREPARATION 18

SYNTHESIS OF 6-[1,4]DIAZEPAN-1-YL-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

A. A mixture of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide (0.15 g, 0.665 mmol), [1,4]diazepane-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.133 g, 0.665 mmol) and triethylamine (0.093 mL, 0.665 mmol) was heated to reflux in toluene for 18 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography to yield the product (0.226 g, 87%) which was used for the next step reaction without further purification.

B. The product obtained above was dissolved in a 2:1 mixture of dichloromethane/trifluoroacetic acid, and the mixture was stirred for 15 minutes. The solvent was then removed *in vacuo*. The residue was diluted with dichloromethane, and the resulting solution was washed with 10% aqueous sodium hydroxide solution, dried and concentrated to yield 6-[1,4]diazepan-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide.

PREPARATION 19

SYNTHESIS OF 6-CHLOROPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOBUTYLETHYL)AMIDE

A. To a solution of cyclobutanemethanol (4.00 g, 46.4 mmol) in dichloromethane (60 mL) was added pyridine (10 mL), followed by the addition of *p*-toluenesulfuryl chloride (7.20 g, 37.8 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 23 h at ambient temperature, and then diluted with diethyl ether (350 mL), washed sequentially with water, 1% aqueous HCl solution, water and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to give the product (9.00 g, 80.7%).

B. To a solution of toluene-4-sulfonic acid cyclobutylmethyl ester (9.00 g, 37.5 mmol) in DMF (34 mL) was added sodium cyanide (5.62 g, 114.6 mmol) and tetra-*n*-butylammonium iodide (0.56 g, 1.41 mmol). The reaction mixture was stirred at 90 to 95°C for 6.5 h. After cooled down to ambient temperature, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (450 mL), washed with water and brine. The organic

layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated at atmosphere pressure to give a product (3.50 g).

C. Concentrated sulfuric acid (1.71 mL, 32.6 mmol) was added dropwise to a vigorously stirred solution of lithium aluminum hydride (2.47 g, 65.1 mmol) in 65 mL of ether at 0 °C. The reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 1 h, and a solution of cyclobutylacetonitrile (2 g, 21.03 mmol) in 9 mL of ether was added dropwise. The resulting mixture was heated at reflux for 3.5 h and then stirred at ambient temperature for 21 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and slowly quenched with water (16 mL). A solution of sodium hydroxide (7.85 g) in water (69 mL) was added, and the organic phase was decanted from the resulting aluminum hydroxide precipitate, which was rinsed with three 50-mL portions of ether. All ethereal portions were combined, and the solvent was distilled off to leave of 2-cyclobutylethylamine as a colorless liquid (1.9 g, 91%).

D. To a 100-mL round bottom flask, 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxylic acid monohydrate (0.64 g, 3.6 mmol), chloroform (14 mL), dimethylformamide (0.1 mL) and thionyl chloride (1.2 mL) were added. The reaction mixture was stirred at 60°C for 16 h. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* to dryness. The solid residue was dissolved in dichloromethane (13 mL) and added dropwise to the mixture of cyclobutylethylamine (0.47 g, 4.74 mmol) and triethylamine (0.8 mL) in dichloromethane (25 mL) at ambient temperature. After stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (100 mL) and washed sequentially with 10% aqueous HCl solution, saturated $NaHCO_3$ and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated in vacuum. Purification by column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc (2:1)) afforded the product as a white powder (0.572 g, 59%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25, 7.97, 7.65, 3.42, 2.36, 2.08, 1.91-1.59.

PREPARATION 20

SYNTHESIS OF 3-CYCLOBUTYLPROPYLAMINE

A. A solution of trimethylphosphine in toluene (1 M, 60 mL, 60 mmol) at 0 °C under nitrogen was diluted with toluene (30 mL) and tetrahydrofuran (30 mL). Iodoacetonitrile (4.2 mL, 9.69 g, 58 mmol) was then added dropwise while stirring vigorously, whereby a colorless solid precipitated. When the addition was finished, the ice-bath was removed and stirring was continued at ambient temperature for 51 h. The mixture was filtered, and the solid was washed with toluene and dried under reduced

pressure. Recrystallization from acetonitrile (37.5 mL) to give the compound as colorless crystals (9.89 g, yield: 70%).

B. To a mixture of cyclobutanemethanol (0.861 g, 10 mmol) and (cyanomethyl)-trimethylphosphonium iodide (6.20 g, 25.5 mmol) were added propionitrile (20 mL) and diisopropylethylamine (5.5 mL, 32 mmol), and the mixture was stirred at 97°C for 48 h. Water (1 mL, 55.5 mmol) was added, and stirring at 97°C was continued for another 18 h. Water (125 mL) and concentrated hydrochloric acid (5 mL, 60 mmol) were added, and the mixture was extracted with dichloromethane (3 × 100 mL). The combined extracts were washed once with brine, dried with magnesium sulfate, and concentrated at atmosphere pressure to give the product (1.09 g).

C. Concentrated sulfuric acid (3.15 mL, 60.05 mmol) was added dropwise to a vigorously stirred solution of lithium aluminum hydride (4.35 g, 113.8 mmol) in 114 mL of ethyl ether at 0°C. The reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 1 h, and a solution of cyclobutylpropionitrile (1.09 g, 10 mmol) in 15 mL of ether was added dropwise. The resulting mixture was heated at reflux for 2 h and then stirred at ambient temperature for 48 h. The reaction mixture was cooled to 0°C, and slowly quenched with water (12 mL). A solution of sodium hydroxide (5.89 g) in water (52 mL) was added, and the organic phase was decanted from the resulting aluminum hydroxide precipitate, which was rinsed with three 50-mL portions of ether. All ethereal portions were combined, and the solvent was distilled off to leave 0.36 g (32%) of 2-cyclobutylpropylamine as a colorless liquid.

PREPARATION 21

SYNTHESIS OF 6-PIPERAZIN-1-YLPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOBUTYLETHYL)AMIDE

To a solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclobutylethyl)-amide (1.2 g, 5.00 mmol) in acetonitrile (40 mL) was added piperazine (1.29 g, 15.00 mmol). The reaction mixture was heated to reflux overnight. The mixture was evaporated and the solid residue was taken in ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 × 100 mL). The combined ethyl acetates were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to give the title compound as yellow solid (1.14 g, 78.4% yield).

PREPARATION 22

SYNTHESIS OF 2,2-(DIMETHYLCYCLOPROPYL)METHYLAMINE

Lithium aluminum hydride (7.77 g, 0.194 mmol) was added to a solution of 2,2-dimethylcyclopropanecarboxamide (10.0 g, 88.3 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C. The reaction mixture was heated to reflux for 5 h, then cooled to 0°C, quenched with water, and extracted with diethyl ether. The combined ether layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, and distilled to yield the title compound in 38% yield (3.2 g). b.p. 94-96 °C. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.68-2.53, 1.13, 1.03, 1.00, 0.70-0.61, 0.38-0.34, -0.02 - - 0.05.

PREPARATION 23

SYHTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID

A. To a methanol solution of 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxylic acid monohydrate (5.00 g, 31.6 mmol) was added thionyl chloride (0.38 mL, 0.59 g, 4.94 mmol). The reaction mixture was heated to reflux at 80°C for 16 h. The product crystallized after the reaction mixture was cooled down to ambient temperature. The crystals were collected and washed with methanol and the mother liquor was concentrated and crystallized again. The total amount of product isolated was 4.954 g (100% yield).

B. A mixture of 6-hydroxypyridazine-3-carboxylic acid methyl ester obtained above and phosphorous oxychloride were carefully heated to reflux temperature and maintained there for 2.5 h. The reaction mixture was then cooled and evaporated *in vacuo* to remove excess phosphorylchloride, and the residue was then poured into ice water. The precipitate was collected by filtration, washed with saturated $NaHCO_3$ and water, and dried under vacuum to yield the product as a yellow solid (4.359 g, 79% yield).

C. To a solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid methyl ester obtained above (4.359 g, 25.3 mmol) in dioxane (145 mL) was treated with 1-(2-trifluoromethyl-benzoyl)piperazine hydrochloric acid salt (7.80 g, 26.5 mmol) in the presence of K_2CO_3 (10.14 g, 73.4 mmol) and tetra-*n*-butylammonium iodide (0.071g, 0.192 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 24 h and evaporated to remove dioxane. The residue was purified by column chromatography to afford the desired product (8.666 g, 87% yield).

D. To a solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-

3-carboxylic acid methyl ester (4.436 g, 11.25 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) and water (25 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (2.30 g, 54.81 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 23 h and the pH of the solution was adjusted to ~3 with concentrate hydrochloric acid (5.3 mL) at 0°C. The mixture was concentrated. Ethyl acetate (100 mL) was added to the residue and the product was precipited. The solid was collected by filtration, washed with ethyl acetate and dried *in vacuoto* afford the title compound (3.60 g). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give the second portion of title compound (0.463 g). The total amount of product was 4.063 g (95% yield).

PREPARATION 24

SYNTHESIS OF 6-PIPERAZIN-1-YLPYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID PENT-4-ENYLAMIDE

A. To a solution of 4-penten-1-ol (4.8 mL, 4.00 g, 46.4 mmol) in dichloromethane (60 mL) was added pyridine (10 mL), followed by the addition of *p*-toluenesulfuryl chloride (7.2 g, 37.8 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 21 h at ambient temperature. The reaction mixture was then diluted with diethyl ether (350 mL), washed sequentially with water, 1% HCl, water and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to affors the product in 93% yield (8.48 g) which was used for the next step reaction without further purification.

B. To a solution of toluene-4-sulfonic acid pent-4-enyl ester obtained above (3.42 g, 14.3 mmol) in THF (55 mL) was added ammonium hydroxide (ammonia content 28.0-30.0%) (100 mL, 1532.6 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 5 days. The reaction mixture was extracted with diethyl ether. The combined ether solution was dried over Na_2SO_4 and distilled under atomophere at 50°C to yield a THF solution of pent-4-enylamine, which was used for next step reaction without further purification.

C. 6-Oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carboxylic acid monohydrate (1.60 g, 10.1 mmol), chloroform (36 mL), dimethylformamide (0.25 mL) and thionyl chloride (3.05 mL) were added to a 100-mL round bottom flask. The reaction mixture was stirred at 69°C for 43 h and then evaporated to dryness. The solid residue was dissolved in dichloromethane and the solution was added dropwise to the mixture of pent-4-enylamine in THF prepared above and triethylamine at ambient temperature. After stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with 10% HCl, saturated $NaHCO_3$ and water. The organic layer was dried over

Na_2SO_4 and evaporated in vacuum. Purification by column chromatography afforded the product as a white powder (1.08 g, 61.6% yield).

D. To a solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid pent-4-enylamide synthesized above (1.08 g, 4.79 mmol) in acetonitrile (39 mL) was added piperazine (1.25 g, 14.5 mmol). The reaction mixture was heated to reflux overnight (TLC indicated the reaction was complete). The mixture was evaporated and the solid residue was dissolved in a mixture of ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined ethyl acetate layer were dried over Na_2SO_4 and concentrated to yield the title compound as a yellow solid (1.169 g, 88.6% yield).

The syntheses of compounds of this invention are illustrated by, but not limited to the following examples.

EXAMPLE 1

SYNTHESIS OF 4-METHYLPENTANOIC ACID {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}AMIDE

To a stirred solution of [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethyl-phenyl)methanone (0.226 g, 0.645 mmol) in tetrahydrofuran (10.0 mL) was added 4-methylpentanoic acid (0.500 g, 4.30 mmol) followed by (3-dimethylaminopropyl)-ethyl carbodiimide (1.0 mL). The mixture was stirred at ambient temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was dried with Na_2SO_4, concentrated, and the residue was dissolved again in a small amount of ethyl acetate. The solid, which precipitated by dropwise addition of hexane was filtered off and dried in vacuum to give the title product (0.070 g) as a white solid in 24% yield. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15, 8.36, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.05, 4.03-3.98, 3.93-3.89, 3.69-3.62, 3.55-3.53, 3.33-3.31, 2.51, 1.63-1.61, 0.91.

EXAMPLE 1.1

4-PHENYL-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}BUTYRAMIDE

Following the procedure of Example 1, making variations only as required to use 4-phenylbutyric acid in place of 4-methylpentanoic acid to react with [4-(6-

aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (9% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13, 8.36, 7.74, 7.62, 7.56, 7.36, 7.28-7.25, 7.19-7.16, 7.05, 4.03-3.98, 3.93-3.88, 3.69-3.60, 3.54-3.52, 3.33-3.31, 2.70, 2.52, 2.06.

5

EXAMPLE 1.2.

4-(4-METHOXYPHENYL)-*N*-(6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}BUTYRAMIDE

Following the procedure of Example 1, making variations only as required to
10 use 4-(4-methoxyphenyl)butyric acid in place of 4-methylpentanoic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white powder (20% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14, 8.29, 7.67, 7.55, 7.49, 7.30, 7.01, 6.98, 6.73, 3.95-3.91, 3.86-3.81, 3.70, 3.61-3.55, 3.48-3.45, 3.26-3.24, 2.57, 2.45, 1.96.

15

EXAMPLE 2

SYNTHESIS OF 2-BENZYLOXY-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}ACETAMIDE

20 To a stirred solution of [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl]-(2-trifluoromethylphenyl)methanone (1.30 g, 3.7 mmol) in dichloromethane (60 mL) was added diisopropylethylamine (1.5 g), followed by 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (1.1 g) and *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide (2 mL). The resulting mixture was stirred for 15 minutes and then benzyloxyacetic acid (1.2 mL) was added.
25 After stirring for 2 hours the reaction mixture was washed with 10% HCl, 1 N NaOH and water, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the final amide as a dark yellow oil. The oil was purified by column chromatography (dichloromethane:MeOH = 98:2) providing 1.64 g of pure final compound as a white solid in 89% yield. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12, 8.29, 7.72, 7.63-7.49, 7.35-7.33,
30 6.99, 4.65, 4.10, 4.05-3.83, 3.66-3.54, 3.33-3.29. MS (ES+) *m/z* 500.2 (M+1).

EXAMPLE 2.1

4-CYCLOHEXYL-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}BUTYRAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use 4-cyclohexylbutyric acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (18% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04, 8.32, 7.68, 7.56, 7.49, 7.30, 7.04-7.00, 3.99-3.23, 2.40, 1.89-1.83, 1.69-0.84.

EXAMPLE 2.2

2-ETHOXY-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}-ACETAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use ethoxyacetic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a yellow solid (67% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18, 8.35, 7.75, 7.63, 7.56, 7.37, 7.04, 4.08, 4.04-3.88, 3.70-3.64, 3.60-3.58, 3.35-3.33, 1.31. MS (ES+) *m/z* 438.4 (M+1).

EXAMPLE 2.3

2-CYCLOPROPYLMETHOXY-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}ACETAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use cyclopropylmethoxyacetic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (41% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17, 8.32, 7.72, 7.61, 7.54, 7.35, 4.10, 4.01-3.88, 3.69-3.61, 3.57-3.55, 3.43, 3.33-3.30, 1.14-1.08, 0.61-0.57, 0.27-0.24. MS (ES+) *m/z* 464.5 (M+1).

EXAMPLE 2.4

2-(2-METHOXYETHOXY)-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}ACETAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use (2-methoxyethoxy)acetic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (72% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53, 8.34, 7.74, 7.63, 7.56, 7.34, 7.02, 4.16, 4.04-3.89, 3.80-3.77, 3.69-3.65, 3.63-3.61, 3.59-3.56, 3.46, 3.34-3.32. MS (ES+) *m/z* 468.3 (M+1).

EXAMPLE 2.5

2,2,3,3-TETRAMETHYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}AMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use 2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarboxylic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white powder (48% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77, 8.28, 7.72, 7.60, 7.53, 7.34, 6.99, 4.01-3.85, 3.63-3.60, 3.52-3.45, 3.31-3.27, 1.78-1.74, 1.28, 1.20. MS (ES+) *m/z* 476.3 (M+1).

EXAMPLE 2.6

CYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}AMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use cyclopropanecarboxylic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (32% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.07, 8.40, 7.72, 7.61, 7.53, 7.34, 7.03, 4.02-3.82, 3.67-3.55, 3.49-3.46, 3.30-3.27, 2.09-2.01, 1.09-1.04, 0.88-0.82. MS (ES+) *m/z* 420.2 (M+1).

EXAMPLE 2.7

1-TRIFLUOROMETHYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}AMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use 1-trifluoromethylcyclopropanecarboxylic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white powder (16% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62, 8.16, 7.74, 7.63, 7.56, 7.34, 7.01, 4.03-3.89, 3.71-3.62, 3.60-3.58, 3.34-3.32, 1.54-1.52, 1.39-1.36. MS (ES+) *m/z* 487.9 (M+1).

EXAMPLE 2.8

N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}-2-(3,3,3-TRIFLUOROPROPOXY)ACETAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use (3,3,3-trifluoropropoxy)acetic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (50% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03, 8.32, 7.75, 7.63, 7.56, 7.37, 7.03, 4.13, 4.03-3.98, 3.94-3.89, 3.84, 3.71-3.63, 3.60-3.58, 3.35-3.32, 2.56-2.48. MS (ES+) *m/z* 506.5 (M+1).

EXAMPLE 2.9

3-METHOXY-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}PROPIONAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use 3-methoxypropionic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (11% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44, 8.31, 7.74, 7.63, 7.55, 7.36, 7.02, 4.02-3.98, 3.94-3.89, 3.73, 3.70-3.61, 3.57-3.54, 3.43, 3.33-3.31, 2.73. MS (ES+) *m/z* 438.1 (M+1).

EXAMPLE 2.10

3-PHENOXY-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}PROPIONAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use 3-phenoxypropionic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-

aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (52% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.08, 8.40, 7.74, 7.61, 7.55, 7.34, 7.26-7.22, 7.05, 6.93, 6.88, 4.34, 4.01-3.96, 3.92-3.86, 3.68-3.60, 3.55-3.53, 3.29-3.27, 3.08. MS (ES+) *m/z* 500.3 (M+1).

EXAMPLE 2.11

3-(4-FLUOROPHENYL)-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL] PYRIDAZIN-3-YL}PROPIONAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use 3-(4-fluorophenyl)propionic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (58.5% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.33, 8.40, 7.78, 7.67, 7.60, 7.36, 7.14, 7.08, 6.85, 3.90, 3.51, 3.20, 3.02, 2.92. MS (ES+) *m/z* 502.7 (M+1).

EXAMPLE 2.12

2-BUTOXY-N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}ACETAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use butoxyacetic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (40.8% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19, 8.35, 7.72, 7.55, 7.33, 7.03, 4.05, 3.94, 3.60, 3.31, 1.64, 1.43, 0.93. MS (ES+) *m/z* 465.6 (M+1).

EXAMPLE 2.13

2-METHYL-1-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YLCARBAMOYL}PROPYLAMMONIUM CHLORIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use 2-amino-3-methylbutyric acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone and then treated with HCl, the title compound was obtained as a white powder of HCl salt (48% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53, 8.50, 8.12, 7.84, 7.76, 7.68, 7.62, 7.54, 3.90, 3.36, 3.25, 2.20, 0.98. MS (ES+) *m/z* 451.2 (M+1).

EXAMPLE 2.14

5-[1,2]DITHIOLAN-3-YL-PENTANOIC ACID {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}AMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use lipoic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (yield 8%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.11, 8.37, 7.72, 7.61, 7.53, 7.35, 7.04, 4.08-3.84, 3.70-3.57, 3.56-3.46, 3.33-3.30, 3.17-3.02, 2.59, 2.39, 1.84, 1.78-1.56, 1.51-1.37. ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 172.52, 167.57, 157.94, 150.00, 134.42, 132.38, 129.45, 127.79, 127.29, 127.14, 126.93, 126.88, 126.82, 121.92, 116.27, 56.34, 46.47, 45.65, 45.33, 41.25, 40.26, 38.49, 37.05, 34.74, 28.85, 25.14. MS (ES+) *m/e* 540.1 (M+1).

EXAMPLE 2.15

2-(2-CYCLOPROPYLETHOXY)-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}ACETAMIDE

Following the procedure of Example 2, making variations only as required to use 5-(2-cyclopropylethoxy)acetic acid in place of benzyloxyacetic acid to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (0.056 g, 41% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15, 8.32, 7.73-7.7, 7.61-7.53, 7.35-7.33, 7.0, 4.07, 3.97-3.89, 3.64, 3.57-3.54, 3.32-3.29, 1.57-1.51, 0.85-0.75, 0.52-0.48, 0.09-0.07. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 167.5, 158.3, 148.3, 134.4, 132.3, 129.3, 127.7, 127.5, 127.2, 127.1, 126.8, 126.7, 126.3, 125.4, 121.8, 120.9, 115.5, 72.2, 70.2, 48.4, 45.5, 45.1, 41.2, 34.5, 7.8, 4.2. MS (ES+) *m/z* 478.3 (M+1).

EXAMPLE 3

SYNTHESIS OF 6-[4-(ISOXAZOLE-5-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

To a stirred solution of 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (277 mg, 1 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added isoxazole-5-carbonyl chloride (1.0 mmol) as a dichloromethane solution in the presence of triethylamine (0.4 mL) at ambient temperature. After 1 hour the mixture was evaporated and the residue was subjected to column chromatography. Final

product was isolated as a solid (0.107 g, yield 29%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34, 8.05, 7.83, 7.00, 6.86, 3.90-3.84, 3.51-3.45, 1.75-1.62, 1.53-1.46, 0.92. MS (ES+) *m/z* 373.3 (M+1).

EXAMPLE 3.1

6-[4-(1-METHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1*H*-PYRAZOLE-4-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 1-methyl-5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (47% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.82, 7.54, 6.99, 3.97, 3.90-3.54, 3.51-3.44, 1.75-1.62, 1.53-1.46, 0.92. MS (ES+) *m/z* 454.3 (M+1).

EXAMPLE 3.2

6-[4-(4-METHYLPIPERAZINE-1-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 4-methylpiperazine-1-carbonyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (79% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01, 7.83, 6.96, 3.77-3.73, 3.51-3.44, 3.42-3.38, 3.36-3.33, 2.44-2.41, 2.31, 1.75-1.62, 1.48, 0.92. MS (ES+) *m/z* 404.4 (M+1).

EXAMPLE 3.3

6-(4-BENZOYLPIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use benzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (92% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.97, 7.44, 6.98, 3.99-3.62, 3.55, 1.50, 0.80-0.66, 0.48-0.42, 0.11-0.06. MS (ES+) *m/z* 380.2 (M+1).

EXAMPLE 3.4

6-[4-(2-ETHYLBUTYRYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-ethylbutyryl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (71% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 8.00, 7.00, 3.86-3.90, 3.76, 3.68, 3.57, 2.57, 1.70, 1.50-1.55, 0.90, 0.45, 0.10. MS (ES+) *m/z* 374 (M+1).

EXAMPLE 3.5

6-(4-CYCLOHEXANECARBONYLPIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use cyclohexanecarbonyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)-amide, the title compound was obtained as a white solid (58% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06, 7.99, 6.99, 3.88, 3.79, 3.68, 3.56, 2.50, 1.67-1.84, 1.48-1.60, 1.24-1.34, 0.76, 0.47, 0.10. MS (ES+) *m/z* 386 (M+1).

EXAMPLE 3.6

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHOXYBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-trifluoromethoxybenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (83% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06, 7.85, 7.53-7.32, 7.01, 4.12-3.36, 1.75-1.66, 1.54-1.48, 0.98. MS (ES+) *m/z* 466.2 (M+1).

EXAMPLE 3.7

6-[4-(5-CHLORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-chloro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride

to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (80%). m.p. 148-151°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06, 7.85, 7.67, 7.54-7.50, 7.35, 7.01, 4.05-3.34, 1.73-1.46, 0.98. MS (*ES+*) *m/z* 484.3 (M+1).

EXAMPLE 3.8

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (92%). m.p. 95-98 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.96, 7.74, 7.65-7.52, 7.35, 6.99, 4.08-3.22, 1.55-1.46, 0.80-0.67, 0.48-0.42, 0.10-0.07. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.4, 134.2, 132.3, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9, 121.8, 118.2, 112.5, 46.3, 44.5, 44.4, 41.2, 39.6, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) *m/z* 448.2 (M+1).

EXAMPLE 3.9

6-[4-(2-CHLORO-5-FLUOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-chloro-5-fluorobenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (94% yield). m.p. 194-196°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.96, 7.41-7.37, 7.11-7.03, 7.00, 4.07-3.34, 1.55-1.46, 0.79-0.68, 0.48-0.42, 0.11-0.06. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 163.0, 160.0, 159.7, 145.5, 136.7, 131.5, 127.1, 125.3, 117.8, 115.2, 112.5, 46.0, 44.8, 44.6, 41.2, 39.6, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) *m/z* 432.2 (M+1).

EXAMPLE 3.10

6-[4-(3,3,3-TRIFLUORO-2-METHYL-2-TRIFLUOROMETHYLPROPIONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to

use (3,3,3-trifluoro-2-methyl-2-trifluoromethylpropionyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (35% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02, 7.96, 6.80, 3.91-3.75, 3.58, 1.58-1.48, 0.78-0.63, 0.48-0.43, 0.11-0.04. MS (ES+) *m/z* 488.2 (M+1).

EXAMPLE 3.11

6-[4-(2,2-DIMETHYLPROPIONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2,2-dimethylpropionyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (64% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 8.01, 6.98, 3.86-3.73, 3.57, 1.57-1.48, 0.79-0.70, 0.52-0.45, 0.16-0.12. MS (ES+) *m/z* 360.0 (M+1).

EXAMPLE 3.12

6-[4-(5-CHLORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-chloro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (58% yield). m.p. 164-166 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.96, 7.69, 7.54, 7.02, 4.07-3.35, 1.52, 0.79-0.68, 0.48-0.43, 0.14-0.08. MS (ES+) *m/z* 482.1 (M+1).

EXAMPLE 3.13

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (65% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.98, 7.74, 7.27-7.24, 7.09-7.06, 7.00, 4.08-3.96, 3.94-3.68, 3.55, 3.36,

1.50, 0.79-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.09.

EXAMPLE 3.14

6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2,6-difluorobenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (44% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 8.07-7.99, 7.44-7.38, 7.02-6.96, 4.0-3.99, 3.86-3.83, 3.58-3.50, 3.39-3.38, 1.52, 1.15-1.10, 0.77-0.74, 0.49-0.45, 0.11-0.08.

EXAMPLE 3.15

6-[4-(PYRROLIDINE-1-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use pyrrolidine-1-carbonyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (54% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.98, 6.99, 3.79, 3.56, 3.47-3.45, 3.40, 1.87-1.85, 1.52, 0.80-0.72, 0.48-0.46, 0.10-0.09.

EXAMPLE 3.16

6-[4-(2,5-BIS-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2,5-bis-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (50% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08, 7.99, 7.92-7.9, 7.85-7.84, 7.65, 7.02, 4.13-4.08, 3.95-3.71, 3.57-3.55, 3.38-3.36, 1.57-1.44, 0.8-0.7, 0.48-0.46, 0.16-0.08.

EXAMPLE 3.17

6-[4-(2,4-BIS-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2,4-bis-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (29% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08, 8.02-7.98, 7.91, 7.54, 7.03, 3.97-3.86, 3.85-3.72, 3.57, 3.36, 1.52, 0.77-0.74, 0.49-0.46, 0.12-0.09.

EXAMPLE 3.18

6-[4-(2,5-DIFLUOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2,5-difluorobenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)-amide, the title compound was obtained as a white powder (53% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08, 8.0, 7.17-7.11, 7.03, 4.02-3.92, 3.85-3.83, 3.59-3.5, 1.52, 0.74-0.69, 0.48-0.40, 0.09-0.04.

EXAMPLE 3.19

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-CYCLOPROPYLPROPYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopopylpropyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (28% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.89, 7.76, 7.28-7.24, 7.10-7.08, 7.02, 4.06-4.03, 3.90-3.86, 3.82-3.72, 3.51, 3.37, 1.76-1.70, 1.30, 0.70-0.67, 0.44-0.40, 0.03-0.003.

EXAMPLE 3.20

6-[4-(2-CHLORO-4-TRIFLUOROMETHYLPYRIMIDINE-5-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine-5-carbonyl chloride in place of isoxazole-5-

carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (35% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77, 8.08, 7.97, 7.01, 4.06-3.68, 3.55, 3.39, 1.50, 0.76-0.71, 0.48-0.42, 0.10-0.05.

EXAMPLE 3.21

6-[4-(2-FLUOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-fluorobenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (20.3% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.98, 7.47-7.40, 7.26-7.21, 7.15-7.09, 6.99, 3.95-3.78, 3.58-3.5, 1.54-1.47, 0.78-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05.

EXAMPLE 3.22

6-[4-(3-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 3-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (31% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.97, 7.65-7.59, 7.29, 7.12, 6.99, 4.05-3.99, 3.89-3.72, 3.54, 3.35, 1.50, 0.76-0.71, 0.48-0.42, 0.10-0.05.

EXAMPLE 3.23

6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-CYCLOPROPYLPROPYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (49% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.87, 7.45-7.3, 6.99, 4.09-3.98, 3.89-3.87, 3.49, 3.33, 1.75-1.66, 1.28, 0.69-0.62, 0.43-0.37, 0.04-0.03.

EXAMPLE 3.24

6-[4-(5-CHLORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-CYCLOPROPYLPROPYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-chloro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (73% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.86, 7.68-7.65, 7.53-7.5, 7.35, 6.99, 4.05-3.99, 3.89-3.67, 3.52-3.46, 3.37-3.34, 1.75-1.6, 1.31-1.24, 0.71-0.62, 0.43-0.37, 0.02-0.03. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 162.9, 159.9, 145.4, 138.8, 135.93, 135.9, 129.7, 128.6, 128.4, 121.4, 112.6, 46.3, 44.5, 44.3, 41.3, 39.2, 31.9, 29.5, 10.5, 4.4. MS (ES+) *m/z* 496.3 (M+1).

EXAMPLE 3.25

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (4-METHYLPENTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (4-methylpentyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (10% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.88, 7.75-7.71, 7.26-7.22, 7.08-7.04, 6.98, 4.10-3.98, 3.90-3.70, 3.46-3.40, 3.36-3.33, 1.61-1.50, 1.28-1.20, 0.85. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 162.9, 162.6, 159.9, 145.5, 136.8, 129.7, 127.6, 127.7, 127.2, 125.1, 123.3, 121.4, 116.8, 116.5, 114.9, 114.6, 113.9, 112.5, 46.3, 44.5, 44.3, 41.3, 39.7, 36.0, 27.8, 27.4, 22.5. MS (ES+) *m/z* 482.4 (M+1).

EXAMPLE 3.26

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (4-METHYLPENTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (4-methylpentyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (65.5% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.86, 7.74-7.72, 7.62-7.54, 7.36-7.34, 6.96, 4.08-3.98, 3.92-3.65, 3.47-3.4, 3.35-

3.31, 1.62-1.53, 1.28-1.21, 0.86. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5, 162.9, 159.9, 145.3, 134.2, 132.3, 129.4, 127.0, 126.7, 126.2, 125.4, 121.7, 112.5, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2, 39.6, 35.9, 27.7, 27.4, 22.4. MS (ES+) *m/z* 464.5 (M+1).

EXAMPLE 3.27

6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (83.5% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.97, 7.46-7.42, 7.39-7.29, 6.97, 4.07-4.01, 3.89-3.67, 3.58-3.51, 3.36-3.32, 1.53-147, 0.76-0.69, 0.48-0.42, 0.10-0.06. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 163.9, 162.8, 160.6, 159.9, 145.4, 129.6, 129.5, 127.0, 119.7, 119.4, 114.8, 114.7, 114.4, 114.38, 112.5, 44.4, 44.5, 44.3, 41.3, 39.6, 34.4, 8.6, 4.1. MS (ES+) *m/z* 466.1 (M+1).

EXAMPLE 3.28

6-[4-(2-NITROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-nitrobenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (72% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24, 8.07, 7.84, 7.76, 7.63, 7.44, 7.01, 4.12-4.26, 3.75-3.95, 3.50, 3.41, 1.65-1.76, 1.52, 0.94. MS (ES+) *m/z* 427 (M+1).

EXAMPLE 3.29

6-[4-(2-CHLOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2-chlorobenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (94% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.85,

7.43-7.46, 7.31-7.40, 7.00, 4.04-4.10, 3.75-3.94, 3.34-3.52, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

EXAMPLE 3.30

6-[4-(2,4-DICHLOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 2,4-dichlorobenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (80% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.85, 7.47, 7.35, 7.28, 7.01, 4.02-4.09, 3.75-3.93, 3.33-3.52, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) *m/z* 450 (M).

EXAMPLE 3.31

ACETIC ACID 2-{4-[6-(2-CYCLOPROPYLETHYLCARBAMOYL)PYRIDAZIN-3-YL]-PIPERAZINE-1-CARBONYL}PHENYL ESTER

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use acetylsalicyloyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (39% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06, 8.00, 7.00, 7.47, 7.34-7.29, 7.18, 6.98, 4.00-3.72, 3.60-3.48, 2.28, 1.52, 0.76, 0.48, 0.10. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

EXAMPLE 3.32

6-[4-(5-CHLORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOBUTYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclobutyl-ethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (71% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.81, 7.66, 7.51, 7.34, 3.86-3.66, 3.40-3.34, 2.33, 2.03, 1.86-1.57. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 162.8, 159.8, 145.5, 138.9, 135.9, 129.8, 128.5, 127.5, 127.3, 125.6, 125.2, 112.7, 46.4, 44.6, 44.5, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6. MS (ES+) *m/z* 496.5 (M+1).

EXAMPLE 3.33

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOBUTYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclobutylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (71% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.83-7.71, 7.20, 7.06, 6.95, 4.01, 3.88-3.67, 3.40-3.28, 2.35, 1.89-1.57. ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 162.8, 162.6, 159.9, 145.5, 137.0, 19.7, 127.2, 125.1, 121.5, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.6, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6. MS (ES+) *m/z* 480.5 (M+1).

EXAMPLE 3.34

6-[4-(5-CHLORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID HEXYLAMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid hexylamide, the title compound was obtained as a white powder (55% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.86, 7.66, 7.51, 7.34, 7.00, 4.00, 3.88-3.66, 3.47-3.33, 1.62-1.53, 1.38-1.27, 0.85. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 162.9, 159.9, 145.5, 138.9, 135.9, 129.8, 128.5, 127.5, 127.2, 125.6, 125.1, 121.5, 112.7, 46.4, 44.6, 41.3, 39.5, 31.5, 29.5, 26.6, 22.6, 14.0. MS (ES+) *m/z* 498.2 (M+1).

EXAMPLE 3.35

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-[1,4]DIAZEPAN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 3, making variations only as required to use 5-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl chloride in place of isoxazole-5-carbonyl chloride to react with 6-[1,4]diazepan-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (60 % yield). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.07-7.85, 7.71-7.6, 7.23-7.08, 6.94-6.88, 6.34-6.31, 4.24-4.12, 3.98-3.73, 3.67-3.36, 3.29-3.25, 2.19-1.73, 1.53-1.46, 0.81-0.68, 0.48-0.4, 0.11-

0.03. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 167.3, 167.2, 165.7, 163.1, 162.9, 162.3, 158.9, 158.4, 144.8, 144.6, 137.1, 129.7-129.2, 127.4, 127.2, 125.0, 121.4, 116.7, 116.6, 116.4, 116.3, 114.9, 114.8, 114.6, 114.5, 111.5, 111.3, 48.8, 48.6, 47.6, 47.5, 45.8, 45.7, 44.1, 39.6, 34.5, 26.8, 25.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) *m/z* 480.1 (M+1).

EXAMPLE 4

SYNTHESIS OF 6-(4-BENZYLPIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

A stirred mixture of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (0.113 g, 0.5 mmol), 1-benzylpiperazine (90 mg, 0.5 mmol), tetrabutylammonium bromide (27 mg, 0.084 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (152 mg, 1.0 mmol) was heated under reflux in dioxane (10 mL) overnight. The solvent was evaporated. Residue was treated with 2% methanol in water (25 mL). The solid, which precipitated, was filtered off and dried *in vacuo* to give 138 mg (0.376 mmol) of the title compound in 75% yield. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98, 7.87, 7.36-7.32, 6.94, 3.76-3.74, 3.57, 3.50-3.46, 2.60-2.58, 1.74-1.68, 1.52-1.48, 0.94. MS (ES+) *m/z* 368.2 (M+1).

EXAMPLE 5

SYNTHESIS OF 1-(2-PHENYLCYCLOPROPYL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

To a solution of [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone (123 mg, 0.35 mmol) in DMF (20.0 mL) was added (2-isocyanatocyclopropyl)benzene (111 mg, 0.7 mmol). The mixture was stirred at 60°C overnight. After cooling, the mixture was poured into water (120 mL). The white solid, which precipitated, was filtered off and dried in vacuum to give the title product (162 mg) as a white solid in 90% yield. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.97, 7.73, 7.60, 7.55, 7.32, 7.22-7.10, 7.06, 4.00-3.95, 3.87-3.86, 3.62-3.52, 3.43-3.41, 3.25-3.22, 2.85-2.82, 2.14-2.10, 0.91-0.86. MS (ES+) *m/z* 511.2 (M+1).

EXAMPLE 5.1

3-(3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}-UREIDO)PROPIONIC ACID ETHYL ESTER

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use 3-isocyanatopropionic acid ethyl ester in place of (2-

isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (37% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12, 7.92, 7.74, 7.62, 7.55, 7.36, 7.11, 6.65, 3.95-3.90, 3.59, 3.49-3.40, 3.28, 2.36-2.33, 1.63-1.61, 0.94-0.93.

EXAMPLE 5.2

1-PENTYL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use pentylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (45.5% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.60, 7.82, 7.74, 7.13, 7.63, 7.56, 7.52, 7.36, 7.08, 4.29, 4.0-4.09, 3.85-3.95, 3.50-3.70, 3.40-3.47, 3.25-3.36, 1.50-1.60, 1.22-1.36, 0.80-0.92. MS (ES+) *m/z* 465 (M+1).

EXAMPLE 5.3

1-BENZYL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use benzylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (45.6% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.0, 8.28, 7.80, 7.67, 7.62, 7.32, 7.23, 7.02-7.14, 4.54, 3.85-3.91, 3.69-3.76, 3.28-3.40, 2.94-3.10.

EXAMPLE 5.4

1-(4-FLUOROPHENYL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use 4-fluorophenylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white solid (32.3% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.0, 8.20, 7.53, 7.64, 7.59, 7.39, 7.33, 7.16, 6.91-6.98, 3.96-4.04, 3.83-3.90, 3.52-3.65, 3.37-3.45, 3.20-3.26. MS (ES+) *m/z* 489 (M+1).

EXAMPLE 5.5

1-(2-FLUOROPHENYL)-3-[6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL]UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use 2-flurophenylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white solid (32% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-8.30, 7.99, 7.75, 7.63, 7.57, 7.34, 7.10-7.17, 7.01-7.07, 3.94-4.01, 3.85-3.92, 3.56-3.66, 3.41-3.49, 3.24-3.29.

EXAMPLE 5.6

1-PHENETHYL-3-[6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL]UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use 2-phenylethylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white solid (19% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92, 7.60, 7.64, 7.58, 7.37, 7.13-7.24, 7.09, 3.96-4.03, 3.82-3.89, 3.40-3.56, 3.22-3.34, 2.86.

EXAMPLE 5.7

1-(4-FLUOROBENZYL)-3-[6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL]UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use 4-fluorobezylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white solid (56% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13, 7.78, 7.66, 7.60, 7.33, 7.21, 7.09, 6.83, 4.50, 3.91-4.00, 3.73-3.80, 3.34-3.48, 3.05-3.22. MS (ES+) *m/z* 503 (M+1).

EXAMPLE 5.8

1-BUTYL-3-[6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL]UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to

use butylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (92% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.08, 4.00-4.07, 3.88-3.94, 3.54-3.66, 3.42-3.46, 3.27-3.36, 1.51-1.57, 1.30-1.40, 0.89. MS (ES+) *m/z* 451 (M+1).

EXAMPLE 5.9

1-CYCLOPENTYL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use cyclopentylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white solid (91% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02, 7.82, 7.75, 7.65, 7.58, 7.51, 7.34, 3.91-3.98, 3.67-3.80, 3.46-3.58, 3.36-3.44, 3.11-3.35, 1.80-1.88, 1.46-1.67, 1.30-1.40. MS (ES+) *m/z* 451 (M+1).

EXAMPLE 5.10

1-HEXYL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use hexylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (50% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83, 7.76, 7.69, 7.52, 7.44, 7.39, 3.87-4.00, 3.66, 3.50, 3.25-3.43, 1.53-1.67, 1.28-1.48, 0.84-0.98. MS (ES+) *m/z* 479 (M+1).

EXAMPLE 5.11

1-HEPTYL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use heptylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as white powder (46% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12, 7.82, 7.75, 7.65, 7.50-7.57, 7.35, 3.69-3.80, 3.45-3.60, 3.38-3.43, 3.28-3.34,

3.20-3.26, 3.06-3.17, 1.45, 1.15-1.28, 0.85.

EXAMPLE 5.12

1-(3,4-DICHLOROBENZYL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use 3,4-dichlorobenzylisocyanate in place of (2-isocyanato-cyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as white powder (44% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38, 8.30, 7.85, 7.77, 7.67, 7.59, 7.52-7.57, 7.39, 7.29, 4.38, 3.70-3.82, 3.50-3.62, 3.42-3.47, 3.34-3.38, 3.23-3.29, 3.15-3.20. MS (ES+) *m/z* 553 (M+1).

EXAMPLE 5.13

1-CYCLOHEXYL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 5, making variations only as required to use cyclohexylisocyanate in place of (2-isocyanatocyclopropyl)benzene to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as white powder (34% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05, 7.82, 7.74, 7.65, 7.55, 7.52, 7.35, 3.69-3.79, 3.44-3.58, 3.35-3.42, 3.20-3.26, 3.11-3.18, 1.75-1.84, 1.58-1.67, 1.47-1.55, 1.10-1.35.

EXAMPLE 6

SYNTHESIS OF 2-PHENOXY-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}ACETAMIDE:

To a stirred solution of [4-(6-aminopyridazin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(2-trifluoromethyl-phenyl)methanone (105 mg, 0.300 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added phenoxyacetyl chloride (56 mg, 0.32 mmol) followed by the addition of triethylamine (0.15 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The combined organic layer was washed sequentially with diluted HCl, sodium bicarbonate and brine solution, then dried with Na_2SO_4, concentrated. The residue was re-dissolved in small amount of dichloromethane and purified by column chromatography. The title compound was isolated as a white solid in 34% yield (50

mg). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28, 8.38, 7.75, 7.64, 7.56, 7.35, 7.04, 4.65; 4.01, 3.68, 3.34.

EXAMPLE 6.1

2-PHENYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID (2-PHENYLCYCLOPROPANECARBONYL){6-[4-(2TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}AMIDE AND 2-PHENYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}AMIDE

Following the procedure of Example 6, making variations only as required to use 2-phenylcyclopropanecarbonyl chloride in place of phenoxyacetyl chloride to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, both compounds were obtained from the reaction. 2-Phenylcyclopropanecarboxylic acid (2-phenylcyclopropanecarbonyl){6-[4-(2trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}amide was isolated by column chromatography eluting with EtOAc:hexane=40:60 and obtained as a white powder (20% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73, 7.62, 7.54, 7.34, 7.22, 7.16, 7.04, 6.84, 3.99, 3.82, 3.63, 3.28, 2.62, 2.31, 1.76, 1.38. MS (ES+) *m/z* 640.3 (M+1). 2-Phenylcyclopropanecarboxylic acid {6-[4-(2-trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}amide was isolated by column chromatography eluting with EtOAc:hexane=50:50 and obtained as a white powder (16% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36, 8.39, 7.76, 7.64, 7.57, 7.34, 7.18, 7.12, 3.92, 3.52, 3.37, 3.18, 2.64, 2.30, 1.34. MS (ES+) *m/z* 496.3 (M+1).

EXAMPLE 6.2

HEXANOIC ACID {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}AMIDE

Following the procedure of Example 6, making variations only as required to use hexyanoyl chloride in place of phenoxyacetyl chloride to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (30% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.65, 8.62, 7.75, 7.65, 7.58, 7.46-7.53, 7.37, 4.08, 3.88, 3.52-3.78, 3.30-3.40, 2.63, 1.72-1.79, 1.24-1.40, 0.90. MS (ES+) *m/z* 449.7 (M+1).

EXAMPLE 6.3

4-FLUORO-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}BENZAMIDE

Following the procedure of Example 6, making variations only as required to use 4-fluorobenzoyl chloride in place of phenoxyacetyl chloride to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a light yellow solid (62% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78-7.85, 7.77, 7.66, 7.52, 7.44, 7.25-7.35, 3.10-3.80.

EXAMPLE 7

SYNTHESIS OF {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}CARBAMIC ACID BUTYL ESTER

To a stirred solution of [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethyl-phenyl)methanone (100 mg, 0.285 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added *n*-butyl chloroformate (0.285 mmol) in the presence of triethylamine (0.313 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 24 h and then quenched with water (10 mL). The organic phase was washed with water, saturated NaCl, dried over $MgSO_4$ and then concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a white solid (0.095 g, 74% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10, 7.73, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 4.19, 3.96-4.02, 3.89-3.95, 3.61-3.66, 3.52-3.56, 3.32, 1.64-1.70, 1.38-1.46, 0.95.

EXAMPLE 7.1

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}CARBAMIC ACID PROPYL ESTER

Following the procedure of Example 7, making variations only as required to use propyl chloroformate in place of *n*-butyl chloroformate to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (72% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10, 7.73, 7.62, 7.55, 7.37, 7.04, 4.14, 3.96-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.66, 3.52-3.56, 3.32, 1.66-1.75, 0.98. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

EXAMPLE 7.2

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}CARBAMIC ACID ISOBUTYL ESTER

Following the procedure of Example 7, making variations only as required to use 2-methylpropyl chloroformate in place of *n*-butyl chloroformate to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (47% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09, 7.73, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 3.96, 3.95-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.65, 3.52-3.56, 3.32, 1.94-2.04, 0.96. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EXAMPLE 7.3

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}CARBAMIC ACID ETHYL ESTER

Following the procedure of Example 7, making variations only as required to use ethyl chloroformate in place of *n*-butyl chloroformate to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a light yellow solid (35% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30, 7.82-7.85, 7.76, 7.67, 7.52, 7.37, 4.15, 3.15-3.85, 1.10. MS (ES+) *m/z* 424 (M+1).

EXAMPLE 8

SYNTHESIS OF 1-(3-CYCLOPROPYLPROPYL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

[4-(6-Aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone (200 mg, 0.57 mmol) was slowly added to an ice cold solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (110 mg, 0.683 mmol) in anhydrous dichloromethane (15 mL). The temperature was then raised to ambient temperature and the reaction mixture was stirred for another 4 hours. 3-Cyclopropylpropylamine (48.5 mg, 0.569 mmol) was then added to the reaction mixture which was stirred at ambient temperature overnight under nitrogen. The reaction mixture was washed by saturated sodium bicarbonate and brine solution, concentrated and purified by flash column chromatography to yield the product as a white solid (23 mg, 8.5% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.2, 7.68-7.83, 7.72, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 3.95-4.02, 3.83-3.95, 3.50-3.68, 3.40-3.50, 3.26-3.38, 1.60-1.72, 1.17-1.30, 0.71-0.80, 0.44-0.50, -0.06-0.013. MS (ES+) *m/z* 477 (M+1).

EXAMPLE 8.1

1-[6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL]-3-(3-METHYLBUTYL)UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use 3-methylbutylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2,5-difluorophenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (27% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75, 7.68, 7.32-7.43, 7.07, 6.89-7.00, 3.85-4.00, 3.25-3.75, 1.40-1.65, 0.89. MS (ES+) *m/z* 432.8 (M+1).

EXAMPLE 8.2

1-CYCLOPROPYLMETHYL-3-[6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL]UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use cyclopropylmethylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (50% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.54, 7.37, 7.09, 4.07-3.18, 1.12-0.98, 0.52-0.46, 0.27-0.22. MS (ES+) *m/z* 449.9 (M+1).

EXAMPLE 8.3

1-(3,3-DIMETHYLBUTYL)-3-[6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL]UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use 3,3-dimethylbutylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (56% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04-7.54, 7.37, 7.09, 4.08-3.16, 1.52-1.44, 0.88. MS (ES+) *m/z* 479.3 (M+1).

EXAMPLE 8.4

1-(2-CYCLOPROPYLETHYL)-3-[6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL]UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use 2-cyclopropylethylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-

aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a yellow solid (65% yield). m.p. >300°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.73, 7.62, 7.55, 7.36, 7.07, 4.04-7.00, 3.94-3.89, 3.84-3.56, 3.47-3.45, 3.40-3.32, 1.46, 0.69-0.66, 0.47-0.38, 0.06-0.00. MS (ES+) *m/z* 463 (M+1).

EXAMPLE 8.5

1-(2-ISOPROPOXYETHYL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use 2-isopropoxyethylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a yellow solid (15% yield). m.p. >300 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.69, 7.60-7.56, 7.51, 7.35, 3.98-3.92, 3.74-3.64, 3.45-3.44, 3.38-3.19, 3.09-2.97, 2.95-2.86, 2.84-2.77, 2.00-1.74, 1.77-1.74, 1.38. MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

EXAMPLE 8.6

1-(3-HYDROXY-4,4-DIMETHYLPENTYL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use 3-hydroxy-4,4-dimethylpentylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a yellow solid (32% yield). m.p. 218-221 °C. MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

EXAMPLE 8.7

1-(2-CYCLOPROPYLETHYL)-3-{6-[4-(2-FLUORO-6-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use 2-cyclopropylethylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-fluoro-6-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white powder (48% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14, 7.58-7.54, 7.43, 7.38-7.34, 7.10-7.05, 4.01-3.94, 3.58-3.32, 1.46, 0.72-0.67, 0.45-0.39, 0.08-0.02.

EXAMPLE 8.8

1-(2-CYCLOPROPYLETHYL)-3-{6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use 2-cyclopropylethylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](5-fluoro-2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white powder (30% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30, 7.76-7.71, 7.23, 7.10-7.06, 4.00-3.97, 3.91-3.87, 3.65-3.45, 3.88-3.40, 1.26-1.24, 0.74-0.68, 0.44-0.43, 0.05-0.04.

EXAMPLE 8.9

1-(2-CYCLOPROPYLETHYL)-3-{6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use 2-cyclopropylethylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2,6-difluorophenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (14.1% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16, 7.89, 7.62-7.52, 7.37, 7.26-7.21, 3.81-3.78, 3.58-3.52, 3.44-3.37, 3.32-3.28, 3.24-3.18, 1.36, 0.70-0.65, 0.42-0.37, 0.07-0.03.

EXAMPLE 8.10

1-(3-CYCLOPROPYLPROPYL)-3-{6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to use [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone in place of [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](5-fluoro-2-trifluoromethylphenyl)methanone to react with 3-cyclopropylpropylamine, the title compound was obtained as a white powder (15% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32-8.31, 7.76-7.73, 7.76-7.73, 7.25-7.22, 7.13-7.06, 4.14-3.98, 3.95-3.85, 3.68-3.52, 3.40-3.32, 1.70-1.60, 1.28-1.21, 0.65-0.62, 0.40-0.36, 0.03-0.02.

EXAMPLE 8.11.

1-(4-METHYLPENTYL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}UREA

Following the procedure of Example 8, making variations only as required to

use 4-methylpentylamine in place of 3-cyclopropylpropylamine to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (0.039 g, 29% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7-10.2, 7.85-7.77, 7.73, 7.65-7.5, 7.35, 7.1-7.07, 4.08-3.95, 3.94-3.83, 3.64-3.52, 3.48-3.38, 3.35-3.21, 1.6-1.45, 1.25-1.12, 0.83. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5, 156.8, 155.8, 151.7, 134.4, 132.3, 129.4, 127.2, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 121.3, 118.4, 46.4, 46.02, 45.8, 40.3, 36.1, 28.3, 27.8, 22.5. MS (ES+) *m/z* 479.4 (M+1).

EXAMPLE 9

SYNTHESIS OF 6-[4-(2,5-DICHLOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

A mixture of 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (0.255 mmol), 2,5-dichlorobenzoic acid (0.31 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.51 mmol) and 1-hydroxybenozotriazole hydrate (0.31 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at ambient temperature for 15 min. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (0.31 mmol) was then added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight, and then diluted with EtOAc (50 mL) and washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL). The organic extract was dried over anhydrous Na_2SO_4, concentrated, and purified by flash chromatography to give the title compound as a white solid (102 mg, 89 % yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.85, 7.32-7.40, 7.01, 4.01-4.08, 3.77-3.93, 3.35-3.55, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) *m/z* 450 (M).

EXAMPLE 9.1

6-[4-(5-METHYL-2-TRIFLUOROMETHYLFURAN-3-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 5-methyl-2-trifluoromethylfuran-3-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (53% yield). m.p. 128-130°C. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08, 7.99, 7.01, 6.15, 3.89-3.94), 3.77-3.82, 3.52-3.60, 2.39, 1.52, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EXAMPLE 9.2

6-[4-(2-CHLOROPYRIDINE-3-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-chloropyridine-3-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (44% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50, 8.08, 7.99, 7.71, 7.37, 7.02, 4.05-4.13, 3.78-3.95, 3.34-3.60, 1.51, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.12. MS (ES+) *m/z* 415 (M+1).

EXAMPLE 9.3

6-[4-(2-METHYL-5-TRIFLUOROMETHYLOXAZOLE-4-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-methyl-5-trifluoromethyloxazole-4-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (58% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.98, 6.99, 3.75-3.95, 3.50-3.59, 2.55, 1.51, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.06-0.12. MS (ES+) *m/z* 453 (M+1).

EXAMPLE 9.4

6-[4-(2,6-DICHLOROPYRIDINE-3-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2,6-dichloropyridine-3-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (19% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06, 7.97, 7.65, 7.37, 7.01, 3.70-4.10, 3.29-3.61, 1.52, 0.68-0.80, 0.42-0.49, 0.06-0.13. MS (ES+) *m/z* 449 (M).

EXAMPLE 9.5

6-[4-(1-BENZYL-5-TRIFLUOROMETHYL-1*H*-[1,2,3]TRIAZOLE-4-CARBONYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 1-benzyl-5-trifluoromethyl-1*H*-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid in place of 2,5-

dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (32% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03, 7.81, 7.33-7.27, 6.88, 5.92, 5.39, 3.71, 3.47, 3.05, 2.63, 2.43, 1.65, 1.46, 0.92. MS (ES+) *m/z* 531.2 (M+1).

EXAMPLE 9.6

6-[4-(3-BENZYL-5-TRIFLUOROMETHYL-3*H*-[1,2,3]TRIAZOLE-4-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 3-benzyl-5-trifluoromethyl-3*H*-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder 37% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04, 7.83, 7.36, 7.28, 6.99, 5.69, 3.94, 3.84, 3.70, 3.46, 1.75-1.61, 1.49, 0.91. MS (ES+) *m/z* 531.2 (M+1).

EXAMPLE 9.7

6-[4-(2-METHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-2*H*-[1,2,3]TRIAZOLE-4-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-methyl-5-trifluoromethyl-2*H*-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (15% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05, 7.83, 7.00, 4.28, 3.97-3.67, 3.51-3.45, 1.75-1.68, 1.49, 0.92. MS (ES+) *m/z* 455.2 (M+1).

EXAMPLE 9.8

6-[4-(5-TRIFLUOROMETHYL-3*H*-IMIDAZOLE-4-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 5-trifluoromethyl-3*H*-imidazole-4-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (48% yield). ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.03, 7.86, 7.70, 6.99, 3.80, 3.46, 1.75-1.62, 1.48, 0.92. MS (ES+) *m/z* 440.2 (M+1).

EXAMPLE 9.9

6-[4-(2-METHANESULFONYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-methanesulfonylbenzoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (97% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11, 8.03, 7.85, 7.74-7.62, 7.38, 4.32-3.33, 3.27, 1.73-1.62, 1.52-1.46, 0.94. MS (ES+) *m/z* 484.3 (M+1).

EXAMPLE 9.10

6-[4-(2,2-DIMETHYLBUTYRYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2,2-dimethylbutyric acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (46% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 8.01, 6.98, 3.86-3.73, 3.57, 1.68,1.52, 0.92, 0.80-0.72, 0.49-0.45, 0.14-0.08. MS (ES+) *m/z* 374.3 (M+1).

EXAMPLE 9.11

6-[4-(2,2-DIMETHYLPENTANOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2,2-dimethylpentanoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (61% yield). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.96, 6.98, 3.85-3.72, 3.56, 1.64-1.45, 1.23, 0.96, 0.82-0.62, 0.49-0.45, 0.12-0.07. MS (ES+) *m/z* 388.2 (M+1).

EXAMPLE 9.12

6-[4-(5-FLUORO-2-METHOXYBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 5-fluoro-2-methoxybenzoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)-amide, the title compound was obtained as a white solid (61% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.96, 7.10-6.98, 6.86-6.84, 4.03-3.37, 1.51, 0.80-0.72, 0.49-0.44, 0.15-0.10. MS (ES+) *m/z* 428.1 (M+1).

EXAMPLE 9.13

6-[4-(2-DIMETHYLAMINOBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-dimethylaminobenzoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (61% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.96, 7.36-7.25, 7.05-6.94, 4.17-3.40, 2.80, 1.51, 0.80-0.73, 0.47-0.42, 0.12-0.07.

EXAMPLE 9.14

6-[4-(2-CHLORO-5-DIMETHYLAMINOBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-chloro-5-dimethylaminobenzoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)-amide, the title compound was obtained as a white solid (53% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.96, 7.39, 6.94, 6.86, 6.55, 4.14-3.32, 2.93, 1.52, 0.75-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05. MS (ES+) *m/z* 457.4 (M+1).

EXAMPLE 9.15

6-[4-(2,5-DIMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2,5-dimethylbenzoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title

compound was obtained as a white solid (56% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.96, 7.16-7.11, 7.03-6.97, 4.12-3.67, 2.23, 2.22, 1.52, 0.82-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05. MS (ES+) *m/z* 408.3 (M+1).

EXAMPLE 9.16

6-[4-(2,5-DICHLOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2,5-dichlorobenzoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (56% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.96, 7.38-7.30, 6.97, 4.12-3.23, 1.50, 0.80-0.67, 0.51-0.38, 0.16-0.06. MS (ES+) *m/z* 448.2 (M+1).

EXAMPLE 9.17

6-[4-(1-METHYL-1*H*-PYRROLE-2-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 1-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)-amide, the title compound was obtained as a white powder (51.8% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 8.01, 7.00, 6.75, 6.40, 6.12, 4.00-3.80, 3.58, 1.52, 0.76, 0.48, 0.10. MS (ES+) *m/z* 383 (M+1).

EXAMPLE 9.18

6-[4-(4,4,4-TRIFLUOROBUT-2-ENOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 4,4,4-trifluorobut-2-enoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (19.6% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09, 8.00, 7.00, 6.81, 3.96-3.88, 3.78, 3.57, 1.53, 0.76, 0.48, 0.10. MS (ES+) *m/z* 398 (M+1).

EXAMPLE 9.19

6-[4-(1-HYDROXYCYCLOPROPANECARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 1-hydroxycyclopropanecarboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (53.4% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 8.03, 7.01, 3.98-3.73, 3.58, 1.53, 1.16, 1.02, 0.76, 0.48, 0.10. MS (ES+) *m/z* 360 (M+1).

EXAMPLE 9.20

6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-HYDROXY-3-TRIFLUOROMETHYLBUTYRYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-trifluoromethylbutyryic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (45.6% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08, 8.03, 7.98, 7.00, 3.95-3.71, 3.56, 2.89, 1.55, 0.75, 0.48, 0.10. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.5, 162.8, 159.8, 145.8, 127.3, 112.5, 45.5, 44.5, 44.1, 41.3, 39.7, 34.5, 27.2, 8.6, 4.2. MS (ES+) *m/z* 484 (M+1).

EXAMPLE 9.21

6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-HYDROXY-3-METHYLBUTYRYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutyric acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (50.1% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.96, 6.98, 6.23, 4.05-3.52, 2.90, 2.47, 1.53-1.43, 0.76, 0.46, 0.09. MS (ES+) *m/z* 430 (M+1).

EXAMPLE 9.22

6-(4-CYCLOBUTANECARBONYLPIPERAZIN-1-YL)PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 4-cyclobutanecarboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (45.6% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.97, 6.97, 3.82-3.64, 3.57-3.49, 3.26, 2.43-2.27, 2.22-2.05 2.02-1.81, 1.50, 0.75, 0.46, 0.08. MS (ES+) *m/z* 358 (M+1).

EXAMPLE 9.23

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLCYCLOPROPANECARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-trifluoromethylcyclopropanecarboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (30.9% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.98, 7.00, 3.97-3.57, 2.20, 1.65, 1.50, 1.26, 0.75, 0.46, 0.09. MS (ES+) *m/z* 412 (M+1).

EXAMPLE 9.24

6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-TRIFLUOROMETHYLBUT-2-ENOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 4,4,4-trifluoro-3-trifluoromethylbut-2-enoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (45.4% yield). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.07, 7.97, 7.10, 7.01, 3.87-3.74, 3.58-3.50, 1.54-1.47, 0.78-0.68, 0.48-0.42, 0.10-0.05. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.8, 161.1, 159.8, 145.8, 135.2, 135.1, 127.3, 124.5, 112.7, 45.5, 44.4, 44.3, 40.9, 39.7, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) *m/z* 466 (M+1).

EXAMPLE 9.25

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID CYCLOBUTYLMETHYLAMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-trifluoromethylbenzoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid cyclobutylmethylamide, the title compound was obtained as a white powder (45.0% yield). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.04, 7.83, 7.72, 7.64-7.51, 7.32, 7.00, 4.10-4.01, 3.90-3.66, 3.49-3.27, 2.83-2.47, 2.11-1.67. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 167.7, 162.9, 159.8, 145.4, 134.2, 132.4, 129.6, 127.4, 126.9, 126.8, 125.4, 121.8, 112.8, 46.4, 44.6, 41.2, 35.1, 25.7, 18.3. MS (ES+) *m/z* 448 (M+1).

EXAMPLE 9.26

6-{4-[2-(2-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)ACETYL]PIPERAZIN-1-YL}PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use (2-trifluoromethylphenyl)acetic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)-amide, the title compound was obtained as a white solid (78.7% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.97, 7.67-7.64, 7.53-7.48, 7.39-7.35, 6.96, 3.91, 3.87-3.67, 3.66-3.6, 3.58-3.51, 1.53-1.46, 0.78-0.64, 0.48-0.42, 0.10-0.06. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 162.9, 159.9, 145.3, 133.2, 132.0, 131.5, 128.5, 128.2, 127.2, 127.0, 126.3, 126.2, 125.5, 112.3, 45.0, 44.7, 44.2, 41.2, 39.6, 37.13, 37.11, 34.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) *m/z* 462.2 (M+1).

EXAMPLE 9.27

6-[4-(2-CYANOBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-cyanobenzoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (25.8% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.97, 7.76-7.72, 7.69-7.66, 7.58-7.55, 7.53-7.43, 6.99, 4.3-3.94, 3.88-3.85, 3.58-3.51, 1.49, 0.78-0.65, 0.48-0.37, 0.16-0.02. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5, 162.8, 159.9, 145.3, 139.3, 133.3, 133.04, 129.9, 127.6, 127.03, 116.8, 112.4, 109.9, 46.4, 44.7, 44.6, 41.6,

39.6, 34.4, 8.6, 4.1. MS (ES+) *m/z* 405.2 (M+1).

EXAMPLE 9.28

6-[4-(4-TRIFLUOROMETHYLPYRIDINE-3-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 4-trifluoromethylpyridine-3-carboxylic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (69% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87, 8.69, 8.05, 7.82, 7.62, 7.00, 4.10-3.69, 3.51-3.44, 3.38-3.35, 1.75-1.61, 1.52-1.45, 0.90. MS (ES+) *m/z* 451.3 (M+1).

EXAMPLE 9.29

6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-METHYLBUT-2-ENOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use to use 4,4,4-trifluoro-3-methylbut-2-enoic acid in place of 2,5-dichlorobenzoic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (62% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.83, 7.00, 6.55, 3.86-3.83, 3.80-3.73, 3.62-3.60, 3.48, 2.01, 1.75-1.62, 1.49, 0.92. MS (ES+) *m/z* 414.4 (M+1).

EXAMPLE 9.30

6-[4-(1-TRIFLUOROMETHYLCYCLOPROPANECARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 1-trifluoromethylcyclopropanecarboxylic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (72% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.83, 6.98, 3.90-3.80, 3.48, 1.66, 1.48, 1.39-1.35, 1.18-1.14, 0.92. MS (ES+) *m/z* 414.2 (M+1).

EXAMPLE 9.31

6-[4-(PYRIDINE-2-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to

use pyridine-2-carboxylic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (70% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60-8.58, 8.03, 7.98, 7.86-7.79, 7.73-7.71, 7.39-7.35, 6.98, 3.96-3.83, 3.54, 1.50, 0.78-0.69, 0.47-0.41, 0.08-0.05. MS (ES+) *m/z* 381.2 (M+1).

EXAMPLE 9.32

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLFURAN-3-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 9, making variations only as required to use 2-trifluoromethylfuran-3-carboxylic acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white powder (71% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.96, 7.56, 7.00, 6.54, 3.9-3.7, 3.6-3.5, 1.49, 0.79-0.66, 0.47-0.41, 0.09-0.04. ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 161.78, 160.01, 145.60, 145.05, 136.14, 137.57, 127,15, 121.74, 120.54, 112.54, 110.88, 48.33, 44.59, 41.43, 39.67, 34.52, 8.64, 4.23. MS (ES+) *m/z* 438.2 (M+1).

EXAMPLE 10

SYNTHESIS OF 6-[4-(5-TRIFLUOROMETHYL-3*H*-[1,2,3]TRIAZOLE-4-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

6-[4-(3-Benzyl-5-trifluoromethyl-3*H*-[1,2,3]triazole-4-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (0.4 g, 0.75 mmol) was dissolved in 10 mL of MeOH with 3 drops of acetic acid and 0.2 g of 10% Pd/C was added. The reaction mixture was kept under normal pressure of H_2 at ambient temperature overnight. After filtration the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was recrystallized from 3 mL of EtOH to give 120 mg (36% yield) of 6-[4-(5-trifluoromethyl-3*H*-[1,2,3]triazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide as a white powder. ^{1}H NMR (500 MHz, Acetone-d_6) δ 8.18, 7.91, 7.32, 3.92-3.72, 3.45, 1.67, 1.52, 0.92.

EXAMPLE 11

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

A mixture of 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (0.255 mmol), 2-trifluoromethylbenzyl chloride (0.255 mmol), and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.77 mmol) was stirred and heated at 60°C overnight. The reaction mixture was ten diluted with EtOAc (100 mL) and washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, concentrated, and purified by flash chromatography to give the title compound as a white solid (80 mg, 72 % yield). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00, 7.86, 7.82, 7.65, 7.55, 7.37, 6.95, 3.74-3.79, 3.73, 3.46-3.52, 2.62, 1.65-1.76, 1.52, 0.94. MS (ES+) *m/z* 436 (M+1).

EXAMPLE 11.1

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide in place of 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide to react with 2-trifluoromethylbenzyl chloride, the title compound was obtained as a white solid (32% yield). m.p. 106-108°C. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-8.04, 7.83, 7.65, 7.55, 7.37, 6.96, 3.77, 3.73, 3.56, 2.63, 1.52, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.13. MS (ES+) *m/z* 434 (M+1).

EXAMPLE 11.2

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 5-fluoro-2-trifluoromethylbenzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (40% yield). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-8.01, 7.57-7.68, 7.04, 6.95, 3.79, 3.71, 3.56, 2.64, 1.51, 0.68-0.82, 0.43-0.51, 0.08-0.13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EXAMPLE 11.3

6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with 6-piperazin-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (38% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-8.04, 7.81, 7.36, 7.20-7.29, 6.96, 3.76, 3.68, 3.56, 2.61, 1.51, 0.68-0.84, 0.43-0.51, 0.06-0.13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EXAMPLE 11.4

6-[4-(5-CHLORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 5-chloro-2-trifluoromethylbenzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (48% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-8.05, 7.87, 7.58, 7.34, 6.97, 3.80, 3.70, 3.56, 2.64, 1.53, 1.51, 0.70-0.83, 0.43-0.51, 0.07-0.13. MS (ES+) *m/z* 468 (M+1).

EXAMPLE 11.5

6-[4-(2-CHLORO-4-FLUOROBENZYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 2-chloro-4-fluorobenzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (26% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-8.03, 7.38-7.50, 7.06-7.14, 6.88-7.03, 3.68-3.78, 3.62, 3.46-3.58, 2.55-2.69, 1.42-1.54, 0.68-0.80, 0.40-0.49, 0.02-0.13. MS (ES+) *m/z* 418 (M+1).

EXAMPLE 11.6

6-[4-(2,5-DICHLOROBENZYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 2,5-dichlorobenzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with

6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (43% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-8.04, 7.53, 7.16-7.33, 6.96, 3.75-3.84, 3.64, 3.56, 2.62-2.70, 1.53, 1.51, 0.70-0.83, 0.43-0.51, 0.06-0.13. MS (ES+) *m/z* 434 (M).

EXAMPLE 11.7

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 5-fluoro-2-trifluoromethylbenzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (34% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02, 7.82-7.92, 7.57-7.68, 7.00-7.09, 6.96, 3.79, 3.71, 3.50, 2.64, 1.64-1.78, 1.51, 0.94. MS (ES+) *m/z* 454 (M+1).

EXAMPLE 11.8

6-[4-(2,4-DICHLOROBENZYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 2,4-dichlorobenzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a light yellow solid (75% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-8.02, 7.44, 7.38, 7.23, 6.93, 3.70-3.77, 3.60-3.63, 3.54, 2.60-2.65, 1.50, 0.74, 0.45, 0.08. MS (ES+) *m/z* 434 (M+1).

EXAMPLE 11.9

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-CYCLOPROPYLPROPYL)AMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 5-fluoro-2-trifluoromethylbenzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide, the title compound was obtained as a light yellow solid (34% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98, 7.88, 7.55-7.65, 7.2, 6.93, 3.68-3.85, 3.50, 2.60, 1.70, 1.25, 0.65, 0.40, 0.09. MS (ES+) *m/z* 466 (M+1).

EXAMPLE 11.10

SYNTHESIS OF 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID PENT-4-ENYLAMIDE

Following the procedure of Example 11, making variations only as required to use 5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl chloride in place of 2-trifluoromethylbenzyl chloride to react with 6-piperazin-1-ylpyridazine-3-carboxylic acid pent-4-enylamide, the title compound was obtained as a white powder (17.3% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99, 7.92, 7.77, 7.27, 7.11, 7.00, 5.91-5.78, 5.09-4.95, 4.08-3.65, 3.47-3.27, 2.18-2.11, 1.75-1.65. ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 165.7, 162.9, 162.7, 160.2, 145.5, 138.0, 129.3, 129.6, 129.5, 116.7, 114.9, 114.8, 114.6, 112.4, 46.3, 44.4, 41.2, 38.7, 31.1, 28.9. MS (ES+) *m/z* 466.3 (M+1).

EXAMPLE 12

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-AMINOBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

6-[4-(2-Nitrobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methyl-butyl)amide (100 mg, 0.235 mmol) was hydrogenated with 10 mg 10% Pd/C as catalyst at ambient temperature under 1 atm for 24 hours. The mixture was filtered through a celite cake. The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography (ethyl acetate) to give a white solid (83% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.86, 7.19-7.23, 7.10-7.13, 6.99, 4.40, 3.74-3.88, 3.50, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) *m/z* 397 (M+1).

EXAMPLE 13

SYNTHESIS OF {6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}CARBAMIC ACID 3,3-DIMETHYLBUTYL ESTER

To a solution of [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethyl-phenyl)methanone (200 mg, 0.57 mmol) in 10 mL of dioxane was added trichloromethyl chloroformate (112.7 mg, 0.57 mmol) and stirred at ambient temperature. After 30 minutes 3,3-dimethylbutan-1-ol (175.5 mg, 1.71 mmol) and triethylamine (57.6 mg, 0.57 mmol) were added and the temperature was raised to 80 °C. The mixture was stirred for 3 h under N_2, and then concentrated. The residue was dissolved in dichloromethane (100 mL), and washed with 1 N HCl (2 x 20 mL), saturated $NaHCO_3$ (2 x 20 mL) and finally with brine (2 x 20 mL). The combined

organic extract was dried over anhydrous Na_2SO_4, concentrated, and then purified by column chromatography eluted with hexane: ethyl acetate (1:2). The product was obtained as a white solid (30 mg, 11% yield). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38, 7.89, 7.83, 7.77, 7.67, 7.54, 7.47, 4.14, 3.10-3.90, 1.55, 0.95.

EXAMPLE 13.1

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZIN-3-YL}CARBAMIC ACID 2-CYCLOPROPYLETHYL ESTER

Following the procedure of Example 13, making variations only as required to use 2-cyclopropylethanol in place of 3,3-dimethylbutan-1-ol to react with [4-(6-aminopyridazin-3-yl)piperazin-1-yl](2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (8.3% yield). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11, 7.73, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 4.25, 3.95-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.65, 3.52-3.56, 3.32, 1.58, 0.71-0.80, 0.44-0.50, 0.05-0.013. MS (ES+) *m/z* 464 (M+1).

EXAMPLE 14

SYNTHESIS OF 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-2-METHYLBUTYRYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

A mixture of TFA salt of 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (100 mg, 0.25 mmol), 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid (47.8 mg, 0.31 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (77.8 mg, 0.51 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (41.4 mg, 0.31 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at ambient temperature for 15 minutes. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (47.6 mg, 0.31 mmol) was added to this solution. The reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight and then diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ (2 x 20 mL) and finally with brine (2 x 20 mL). The organic extract was dried over anhydrous Na_2SO_4, concentrated, and then purified by column chromatography eluted with hexanes:ethyl acetate (1:2). The product was obtained as a white flaky solid (80 mg, 75% yield). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.85, 7.01, 3.60-4.00, 3.50, 3.15, 2.80, 2.21, 1.70, 1.50, 1.25, 0.95. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

EXAMPLE 14.1

6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-METHYLBUTYRYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 14, making variations only as required to use 4,4,4-trifluoro-3-methylbutyric acid in place of 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white flaky solid (63% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.85, 7.00, 3.69-3.98, 3.67, 3.50, 3.00, 2.71, 2.35, 1.70, 1.50, 1.20, 0.95. MS (ES+) *m/z* 415 (M+1).

EXAMPLE 14.2

6-[4-(4,4,4-TRIFLUOROBUTYRYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 14, making variations only as required to use 4,4,4-trifluorobutyric acid in place of 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white flaky solid (49% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.85, 7.00, 3.91, 3.82, 3.72, 3.67, 3.50, 2.50-2.67, 1.70, 1.50, 0.95. MS (ES+) *m/z* 402 (M+1).

EXAMPLE 14.3

6-[4-(6-CHLOROPYRIDINE-2-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 14, making variations only as required to use 6-chloropyridine-2-carboxylic acid in place of 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white flaky solid (12% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.87, 7.82, 7.70, 7.43, 7.00, 3.80-4.00, 3.50, 1.70, 1.53, 0.95. MS (ES+) *m/z* 417 (M+1).

EXAMPLE 14.4

6-[4-(2-METHYLCYCLOHEXANECARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 14, making variations only as required to use 2-methylcyclohexanecarboxylic acid in place of 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid

to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (60% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08, 8.00, 7.00, 3.50-4.00, 2.70, 2.05, 1.20-1.90, 0.90, 0.75, 0.45, 0.10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1,).

EXAMPLE 14.5

6-[4-(3-METHYLCYCLOHEXANECARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 14, making variations only as required to use 3-methylcyclohexanecarboxylic acid in place of 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (27% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06, 7.99, 6.99, 3.89, 3.79, 3.65-3.72, 3.56, 2.55, 1.20-1.86, 0.99, 0.92, 0.75, 0.47, 0.10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

EXAMPLE 14.6

6-[4-(4-METHYLCYCLOHEXANECARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 14, making variations only as required to use 4-methylcyclohexanecarboxylic acid in place of 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (43% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.09, 7.05, 3.89, 3.79, 3.64-3.70, 3.56, 2.40-2.60, 1.65–1.88, 1.50-1.62, 0.99, 0.91, 0.75, 0.48, 0.10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

EXAMPLE 14.7

2-{4-[6-(2-CYCLOPROPYLETHYLCARBAMOYL)PYRIDAZIN-3-YL]PIPERAZINE-1-CARBONYL}BENZOIC ACID METHYL ESTER:

Following the procedure of Example 14, making variations only as required to use phthalic acid monomethyl ester in place of 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide, the title compound was obtained as a light yellow solid (97% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02-8.06, 7.96, 7.88, 7.60, 7.48, 7.30, 6.98, 3.72-4.02, 3.54, 3.33, 1.49, 0.74, 0.45, 0.08. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

EXAMPLE 14.8

6-[4-(3,3,3-TRIFLUORO-2-HYDROXY-2-METHYLPROPIONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 14, making variations only as required to use 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropionic acid in place of 4,4,4-trifluoro-2-methylbutyric acid to react with 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide, the title compound was obtained as a white solid (55% yield). m.p. 181-183°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.98, 7.01, 4.86, 3.92-3.81, 3.55, 1.74, 1.51, 0.81-0.68, 0.46, 0.09. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2, 163.1, 160.0, 145.4, 127.1, 126.3, 122.5, 112.5. 76.8-75.6 (q, J = 117 Hz, C-^{19}F), 44.6, 39.7, 35.3, 20.5, 8.5, 4.8. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

EXAMPLE 15

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYL-2-HYDROXYETHYL)AMIDE

To a solution of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide (58 mg, 0.24 mmol) in 10 mL of DMF was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.109 g), piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone (86.7 mg, 0.33 mmol) and Bu_4NI (4 mg, 0.01 mmol). The mixture was heated at 80°C overnight. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The organic extract was washed with diluted HCl, followed by bicarbonate solution and brine, then dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was dissolved in small amount of dichloromethane and purified by column chromatography eluted with ethyl acetate to yield the product as a white solid (35.5 mg, 32% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24, 8.02, 7.73, 7.58, 7.34, 6.98, 4.04, 3.85, 3.52, 3.33, 3.10, 2.60-2.41, 0.95, 0.52, 0.32. MS (ES+) *m/z* 464.3 (M+1).

EXAMPLE 15.1

4-METHYL-2-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBONYL}AMINO)PENTANOIC ACID METHYL ESTER:

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 2-[(6-chloropyridazine-3-carbonyl)amino]-4-methylpentanoic acid methyl ester in

place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white solid (36% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16, 8.04, 7.85, 7.66-7.53, 7.28, 7.00, 4.82-4.77, 4.14-3.68, 3.58-3.51, 1.83-1.60, 1.03-0.95.

EXAMPLE 15.2

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID CYCLOPROPYLMETHYLAMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid cyclopropylmethylamide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (31% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16-7.88, 7.75, 7.68-7.46, 7.18, 7.00, 4.17-3.64, 3.21-3.12, 1.07-1.00, 0.61-0.44, 0.26-0.20.

EXAMPLE 15.3

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(4-METOXYPHENYL)ETHYL]AMIDE:

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-metoxyphenyl)ethyl]amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (12% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.93, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.12, 6.92, 6.81, 4.08-3.46, 3.33, 2.87.

EXAMPLE 15.4

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)-PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-PHENYLPROPYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-phenylpropyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (15% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.93, 7.74, 7.63, 7.56, 7.39, 7.29-7.13, 6.92, 4.12-3.29, 2.68, 2.02-1.83.

EXAMPLE 15.5

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(4-CHLOROPHENOXY)ETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-chlorophenoxy)ethyl]amide in place of 6-chloro-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (13% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27, 8.05, 7.74, 7.64, 7.57, 7.37, 7.25-7.20, 7.00, 6.85-6.82, 4.02-3.32.

EXAMPLE 15.6

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(4-FLUOROPHENOXY)ETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-fluorophenoxy)ethyl]amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)-methanone, the title compound was obtained as a white solid (49% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28, 8.05, 7.74, 7.63, 7.56, 7.35, 7.03-6.92, 6.87-6.81, 4.02-3.30.

EXAMPLE 15.7

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(2,4-DIFLUOROPHENYL)ETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (33% yield). m.p. 179-181 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.91, 7.75, 7.61, 7.37, 7.30-6.89, 4.09-3.66, 3.38-3.32, 2.88. MS (ES+) *m/z* 520 (M+1).

EXAMPLE 15.8

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3,3-DIMETHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to

use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3,3-dimethylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (17% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.83-7.72, 7.64, 7.57, 7.38, 6.98, 4.09-3.66, 3.50-3.45, 3.37-3.34, 1.57-1.52, 0.96. MS (ES+) *m/z* 464.6 (M+1).

EXAMPLE 15.9

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-PHENYLCYCLOPROPYLMETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-phenylcyclopropylmethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (25% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09-8.03, 7.76, 7.64, 7.57, 7.36, 7.28-7.21, 7.17-7.12, 7.07-6.96, 4.09-3.32, 1.92-1.86, 1.47-1.38, 1.01-0.96. MS (ES+) *m/z* 510.4 (M+1).

EXAMPLE 15.10

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-CYCLOPROPYLPROPYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (28% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.89, 7.73, 7.65, 7.58, 7.38, 6.99, 4.08-3.67, 3.54-3.46, 3.39-3.31, 1.77-1.66, 1.34-1.23, 0.72-0.62, 0.45-0.36, 0.06-0.04. MS (ES+) *m/z* 462.2 (M+1).

EXAMPLE 15.11

4-[6-(2-CYCLOPROPYLETHYLCARBAMOYL)PYRIDAZIN-3-YL]PIPERAZINE-1-CARBOXYLIC ACID *T*-BUTYL ESTER

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with

piperazine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester, the title compound was obtained as a white solid (47% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04-7.95, 6.97, 3.62-3.54, 1.59-1.44, 1.34-1.23, 0.72-0.62, 0.45-0.36, 0.06-0.04. MS (ES+) *m/z* 376.3 (M+1).

EXAMPLE 15.12

6-[4-(TETRAHYDROFURAN-2-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(tetrahydrofuran-2-yl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (47% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-7.88, 6.97, 4.64-4.60, 3.93-3.42, 2.56-2.35, 2.10-1.93, 1.52-1.38, 0.84-0.62, 0.50-0.38, 0.17-0.05. MS (ES+) *m/z* 374.3 (M+1).

EXAMPLE 15.13

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(3-FLUOROPHENYL)ETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(3-fluorophenyl)ethyl]amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (71% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.93, 7.74, 7.64-7.56, 7.37-7.35, 7.26-7.24, 7.01-6.90, 4.10-4.03, 3.89-3.70, 3.36-3.33, 2.92.

EXAMPLE 15.14

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(4-FLUOROPHENYL)ETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-fluorophenyl)ethyl]amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (59.8% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.92, 7.72-7.76, 7.66-7.54, 7.38-7.34, 7.20-7.14, 7.0-6.94, 4.10-4.02, 3.92-3.84, 3.80-3.68, 3.37-3.36,

2.90.

EXAMPLE 15.15

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(2-FLUOROPHENYL)ETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(2-fluorophenyl)ethyl]amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (70.7% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04, 7.95, 7.75-7.72, 7.63, 7.55, 7.36, 7.22-7.15, 7.05-6.97, 4.07-4.02, 3.89-3.83, 3.79-3.67, 3.35-3.32, 2.96.

EXAMPLE 15.16

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(4-CHLOROPHENYL)ETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-chlorophenyl)ethyl]amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a light yellow powder (46.5% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10, 7.95, 7.75, 7.65, 7.58, 7.35, 7.25, 7.15, 7.00, 4.10, 3.95-3.66, 3.38, 2.90.

EXAMPLE 15.17

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(3-CHLOROPHENYL)ETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid [2-(3-chlorophenyl)ethyl]amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a light yellow powder (59.6% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.94, 7.75, 7.64, 7.57, 7.37, 7.26, 7.24-7.19, 7.12, 7.00, 4.10, 3.95-3.66, 3.38, 2.90.

EXAMPLE 15.18

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-PHENYLPROPYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-phenylpropyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (63.2% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97, 7.80, 7.68, 7.57, 7.50, 7.30, 7.24, 7.20-7.12, 6.92, 3.98, 3.80, 3.74-3.60, 3.53, 3.28, 3.00, 1.28.

EXAMPLE 15.19

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-BIPHENYL-4-YL-ETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-biphenyl-4-yl-ethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (63.2% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.98, 7.78, 7.64, 7.60-7.52, 7.44, 7.38-7.30, 7.00, 4.06, 3.88, 3.82-3.68, 3.36, 2.98.

EXAMPLE 15.20

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (63.2% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.98, 7.75, 7.64, 7.57, 7.37, 7.00, 4.06, 3.89, 3.82-3.64, 3.49, 3.36, 1.70, 1.50, 0.95.

EXAMPLE 15.21

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (4-HYDROXYBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (4-hydroxybutyl)amide in place of 6-

chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (30% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.98, 7.75, 7.63, 7.57, 7.37, 6.99, 4.06, 3.88, 3.82-3.67, 3.52, 3.36, 1.70.

EXAMPLE 15.22

(R)-6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-HYDROXY-2-PHENYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use (*R*)-6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenylethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (64.5% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28, 8.05, 7.76, 7.64, 7.58, 7.44-7.32, 7.29, 7.00, 4.96, 4.08, 3.92-3.68, 3.61, 3.36.

EXAMPLE 15.23

(S)-6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-HYDROXY-2-PHENYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use (*S*)-6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenylethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (64.5% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28, 8.05, 7.76, 7.64, 7.58, 7.44-7.32, 7.29, 7.00, 4.96, 4.08, 3.92-3.68, 3.61, 3.36. MS (ES+) *m/z* 500 (M+1).

EXAMPLE 15.24

4-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBONYL}AMINO)BUTYRIC ACID ETHYL ESTER

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 2-[(6-chloropyridazine-3-carbonyl)amino]butyric acid ethyl ester in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (37.8% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.96, 7.75, 7.65,

EXAMPLE 15.28

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID PENTYLAMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid pentylamide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (94% yield). m.p. 123-125°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.85, 7.62, 7.54, 7.35, 6.97, 4.06-3.99, 3.91-3.69, 3.44, 3.33, 1.62-1.55, 1.37-1.33, 0.95-0.81. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 162.9, 160.0, 145.5, 132.4, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9-127.8, 112.5, 77.2, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 29.3, 29.1, 22.4, 14.0. MS (ES+) *m/z* 450.2 (M+1), 472.2 (M+Na).

EXAMPLE 15.29

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-HYDROXY-3,3-DIMETHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a brown solid (75% yield). m.p. 236-240°C. ^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.90, 7.83-7.79, 7.75-7.73, 7.69-7.65, 7.54-7.52, 7.30, 4.29, 3.91-3.73, 3.43-3.32, 3.20-3.11, 2.81, 2.77, 0.95. MS (ES+) *m/z* 480 (M+1).

EXAMPLE 15.30

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-HYDROXY-3,3-DIMETHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(5-fluoro-2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a brown solid (51% yield). m.p.: 186-189°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20, 8.04, 7.75, 7.22, 7.07, 6.98, 4.06-3.98, 3.91-3.71, 3.47-3.23, 2.45, 0.96.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3, 164.1, 160.1, 160.0, 130.1, 127.2, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.4, 79.4, 46.4, 44.5, 44.3, 41.9, 41.3, 34.4, 25.7. MS (ES+) *m/z* 498 (M+1).

EXAMPLE 15.31

6-[4-(2-METHYLCYCLOPROPANECARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-methylcyclopropyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (88% yield). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 163.5, 159.5, 144.9, 131.3, 126.4, 115.1, 49.7, 45.2, 39.5, 37.5, 37.2, 35.3, 34.6, 29.9, 28.5, 26.5, 23.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) *m/z* 360 (M+3).

EXAMPLE 15.32

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID PENTYLAMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid pentylamide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(5-fluoro-2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (31% yield). m.p. 162-164°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.67, 7.24, 7.07, 6.99, 4.08-3.99, 3.90-3.66, 3.45, 3.35, 1.65-1.55, 1.37-1.30. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 162.9, 160.0, 145.7, 129.7, 127.2, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.6, 77.2, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 29.3, 29.1, 22.4, 14.0.

EXAMPLE 15.33

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (4-METHYLPENTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (4-methylpentyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as

a white solid (36% yield). m.p. 43-45 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71, 7.66-7.52, 7.34, 6.96, 4.06-3.98, 3.87-3.68, 3.63, 3.53, 3.19, 3.25, 3.09, 1.65-1.58, 1.36-1.33, 1.26-1.12, 0.85. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 166.9, 166.2, 159.0, 158.9, 149.5, 149.4, 134.4, 132.4, 129.5, 129.2, 127.2, 126.9, 126.8, 112.6, 112.5, 51.4, 48.8, 46.4, 44.7, 44.4, 41.3, 37.8, 34.8, 34.0, 29.7, 29.0, 28.7, 27.1, 26.7, 22.5, 22.3, 14.0, 13.9. MS (ES+) *m/z* 484.2 (M+1), 486.2 (M+Na).

EXAMPLE 15.34

6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(5-fluoro-2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (28.3% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.88, 7.78-7.75, 7.28-7.22, 7.12-7.08, 7.02, 4.08-4.01, 3.91-3.86, 3.82-3.68, 3.55-3.46, 3.38, 1.73-1.65, 1.56-1.48, 0.94.

EXAMPLE 15.35

6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(4-fluoro-2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (63.8% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08, 7.85, 7.48-7.46, 7.41-7.32, 7.02, 4.08-4.05, 3.95-3.88, 3.80-3.68, 3.52-3.45, 3.35, 1.73-1.68, 1.51, 0.94.

EXAMPLE 15.36

6-[4-(2-FLUORO-6-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide in place of 6-

chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(6-fluoro-2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (16.8% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06, 7.85, 7.57-7.55, 7.39-7.36, 7.01, 4.04-3.94, 3.86-3.79, 3.49, 3.44-3.36, 1.73-1.68, 1.52, 0.94.

EXAMPLE 15.37

6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2,6-difluorophenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (42.2% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 7.85, 7.44-7.38, 7.03-6.97, 4.0-3.99, 3.86-3.83, 3.52-3.48, 1.73-1.67, 1.51, 0.94.

EXAMPLE 15.38

6-[4-(2,2,3,3-TETRAMETHYLCYCLOPROPANECARBONYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (35% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07, 8.01, 7.01, 3.91-3.89, 3.81-3.65, 3.57, 1.21, 1.19, 0.79-.072, 0.49-0.46, 0.11-0.10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

EXAMPLE 15.39

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-METHYLCYCLOPROPYLMETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-methylcyclopropylmethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white solid (26% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06, 7.96, 7.75, 7.65, 7.58,

7.38, 7.01, 4.04-4.10, 3.86-3.93, 3.69-3.83, 3.25-3.42, 1.12, 1.05, 0.71-0.80, 0.64-0.72, 0.39-0.45, 0.25-0.30. MS (ES+) *m/z* 448 (M+1).

EXAMPLE 15.40

4-[6-(3-METHYLBUTYLCARBAMOYL)PYRIDAZIN-3-YL]PIPERAZINE-1-CARBOXYLIC ACID T-BUTYL ESTER

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester, the title compound was obtained as a white solid (83% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.86, 6.97, 3.75, 3.56-3.63, 3.49, 1.65-1.76, 1.52, 0.94. MS (ES+) *m/z* 378 (M+1).

EXAMPLE 15.41

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOBUTYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclobutylethyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (47% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02, 7.74, 7.73, 7.57, 7.35, 6.98, 4.03, 3.89-3.66, 3.40-3.31, 2.36, 2.09-2.00, 1.92-1.57. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 134.3, 132.4, 129.5, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 125.5, 121.8, 112.6, 46.4, 44.6, 44.5, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6. MS (ES+) *m/z* 462.3 (M+1).

EXAMPLE 15.42

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID HEXYLAMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid hexylamide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethyl-phenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (35% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02, 7.85, 7.72, 7.56, 7.34, 6.97, 4.00, 3.90-3.64, 3.48-3.28, 1.58, 1.29, 0.85. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 162.9, 160.0,

145.5, 134.3, 132.8, 129.5, 127.6, 127.2, 126.9, 125.4, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 31.5, 29.5, 26.6, 22.6, 14.0. MS (ES+) *m/z* (%) 464 (M+1).

EXAMPLE 15.43

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-CYCLOBUTYLPROPYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclobutylpropyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (28% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.85, 7.73, 7.57, 7.34, 6.99, 4.05, 3.89-3.65, 3.45, 3.33, 2.27, 1.99, 1.76, 1.58-1.39. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 162.8, 159.9, 145.4, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.7, 112.7, 46.4, 44.6, 44.5, 41.2, 39.4, 35.7, 34.1, 28.3, 27.2, 18.4. MS (ES+) *m/z* 475.9 (M+1).

EXAMPLE 15.44

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID HEPTYLAMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid heptylamide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethyl-phenyl)methanone, the title compound was obtained as a white powder (41% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 7.85, 7.72, 7.58, 7.34, 6.98, 4.03, 3.94-3.64, 3.47-3.28, 1.58, 1.32-1.25, 0.84. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.5, 134.3, 132.4, 129.5, 126.9, 126.3, 125.4, 121.8, 112.6, 46.4, 44.5, 41.3, 39.4, 31.7, 29.6, 29.0, 26.9, 22.6, 14.1. MS (ES+) *m/z* 478.2 (M+1).

EXAMPLE 15.45

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (4-CYCLOPROPYLBUTYL)AMIDE

Following the procedure of Example 15, making variations only as required to use 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (4-cyclopropylbutyl)amide in place of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclobutylpopyl)amide to react with piperazin-1-yl-(2-trifluoromethyl-phenyl)methanone, the title compound was obtained as a white

powder (21% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03, 7.86, 7.72, 7.58, 7.34, 6.98, 4.05, 3.89-3.62, 3.48-3.31, 1.64-1.41, 1.20, 0.60, 0.39-0.30, -0.04. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.4, 134.3, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.7, 125.4, 121.8, 112.6, 46.4, 44.6, 44.4, 41.2, 39.5, 34.4, 29.4, 27.0, 10.7, 4.4. MS (ES+) *m/z* 476.1 (M+1).

EXAMPLE 16

SYNTHESIS OF 4-METHYL-2-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBONYL}AMINO)PENTANOIC ACID

Lithium hydroxide monohydride (25 mg, 0.595 mmol) was added to a solution of 4-methyl-2-({6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}-amino)pentanoic acid methyl ester (130 mg, 0.256 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) and water (1.5 mL), the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours, THF was removed by evaporation, the residue was adjusted with 5% citric acid to pH about 6, and diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated to afford 4-methyl-2-({6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)pentanoic acid (94 mg, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17, 8.02, 7.78, 7.66-7.53, 7.38, 6.99, 6.72, 4.88-4.73, 4.25-3.60, 3.44-3.21, 1.79-1.06, 1.33-1.19, 1.03, 0.99.

EXAMPLE 17

SYNTHESIS OF 6-{4-[1-(2-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)ETHYL]PIPERAZIN-1-YL}-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE HYDROCHLORIDE

Titanium isopropoxide (0.6 mL, 2.0 mmol) was added to a solution of 6-piperazin-1-yl-pyridazine-3-carboxylic acid 2-(cyclopropylethyl)amide (282 mg, 1.02 mmol) and 2-(trifluoromethyl)acetophenone (0.23 mL, 1.53 mmol) in THF (3 mL). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours. Sodium cyanoborohydride (130 mg, 1.96 mmol) was added, and stirring was continued for another 13 hours. Aqueous sodium hydroxide (2.0 mL, 1.0 M) was added. After stirred for 5 minutes at ambient temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL), and then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. Purification via flash chromatography afforded 6-{4-[1-(2-trifluoromethylphenyl)ethyl]piperazin-1-yl}-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide (126 mg). This product was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL)

and HCl in ether (7 M, 0.2 mL, 1.4 mmol) was then added. This mixture was kept at ambient temperature for 2 hours. The white precipitate was collected by filtration and washed with ether and dried *in vacuo* to yield the title compound as a white solid (104 mg, 21% yield). m.p. 158-163 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10, 8.81, 8.67, 7.90-7.81, 7.64, 7.40, 4.70-2.85, 1.69, 1.38, 0.72-0.58, 0.40-0.32, 0.023-0.02. MS (ES+) *m/z* 374.3 (M+1-HCl).

EXAMPLE 18

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-OXO-2-PHENYLETHYL)AMIDE

To a solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenylethyl)amide (0.517 g, 1.03 mmol) in dichloromethane (10 mL), 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one (0.53 g) was added in one portion under stirring in a cold water bath. After stirred in a cold water bath for 15 minutes and then at ambient temperature for 2 hours, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (20 mL). The mixture was poured into a solution of sodium thiosulfate (1.176 g, 7.44 mmol) in saturated aqueous sodium biocarbonate (29 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 × 15 mL) and water (2 × 15 mL). The combined aqueous washes were then extracted with ethyl acetate (2 × 80 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and filtered, the solvent was then removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography, which was sequentially eluted with hexane:ethyl acetate (1:1), hexane:ethyl acetate (1:2) and pure ethyl acetate. The product was obtained as a white powder (0.261 g, 51% yield). m.p. 196-198°C. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72, 7.97-8.06, 7.74, 7.47-7.66, 7.36, 6.99, 4.96, 4.02-4.11, 3.70-3.92, 3.27-3.42. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 193.4, 167.7, 163.4, 160.0, 145.1, 134.6, 134.2, 134.0, 132.4, 129.6, 128.9, 128.0, 127.2, 126.9, 126.8, 112.3, 46.4, 44.7, 44.4, 41.3. MS (ES+) *m/z* 498 (M+1).

EXAMPLE 19

SYNTHESIS OF ACETIC ACID 1-PHENYL-2-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYL-BENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBONYL}AMINO)ETHYL ESTER

To a solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-

carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenylethyl)amide (50 mg, 0.1 mmol) in chloroform (2 mL), acetic anhydride (0.25 mL), triethylamine (0.25 mL) and 4-dimethylaminopyridine (18 mg) were added. After stirred at ambient temperature for 6 hours, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with water (3 x 10 mL) and dried over Na_2SO_4. The crude product obtained after removal of the solvent was purified by column chromatography eluted sequentially with hexane:ethyl acetate = 1:1 and 1:2 to give a white powder (49.6 mg, 91.5% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10, 8.04, 7.75, 7.65, 7.57, 7.40-7.28, 7.00, 5.92, 4.07, 3.98, 3.90, 3.82-3.68, 3.36, 2.10. MS (ES+) *m/z* 508 (M+1).

EXAMPLE 19.1

ACETIC ACID 1,1-DIMETHYL-3-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBONYL}AMINO)PROPYL ESTER

Following the procedure of Example 19, making variations only as required to use 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-hydroxy-3-methylbutyl)amide in place of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenylethyl)amide to react with acetic anhydride, the title compound was obtained as a white powder (80% yield). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05, 8.01, 7.75, 7.65, 7.57, 7.37, 6.99, 4.06, 3.88, 3.81-3.67, 3.58, 3.36, 2.06, 2.01, 1.52. MS (ES+) *m/z* 508 (M+1).

EXAMPLE 20

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-METHOXY-3,3-DIMETHYLBUTYL)AMIDE

To a solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)amide (81.6 mg, 0.17 mmol) in THF (1.0 mL) was added sodium hydride (5.0 mg, 0.19 mmol), followed by methyl iodide (15 mL, 0.26 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours and then the solvent was removed. The gummy material was diluted with dichloromethane (5 mL), washed with water (2 x 2 mL), dried over $MgSO_4$ and filtered off the solid. After the solvent was concentrated into dryness, the crude material was subjected to column chromatography eluted sequentially with ethyl acetate:hexane (1:1) and ethyl acetate to obtain 25.3 mg (30%) of the product as solid. m.p. 65-66°C. ^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.73-7.69, 7.62, 7.53, 7.33, 6.98-6.93, 4.18-3.59, 3.48, 3.41, 3.37-3.26, 3.18, 3.03-2.98, 1.76, 0.98, 0.75. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 166.4, 158.9, 149.8, 149.3, 134.3, 132.4, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 127.2, 126.9-126.7, 112.7, 88.1, 61.7, 61.4, 52.7, 52.0, 46.4, 44.7, 44.6, 44.5, 44.4, 41.3, 41.2, 40.5, 35.8, 35.3, 35.0, 26.0, 25.9, 25.7. MS (ES+) *m/z* 508 (M+1).

EXAMPLE 21

SYNTHESIS OF 6-[3,5-DIMETHYL-4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

To a solution of 6-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide (0.40 g, 1.33 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added diisopropyl ethylamine (0.34 g, 0.46 mL, 2.66 mmol) followed by 2-trifluoromethylbenzoyl chloride (0.31 g, 0.22 mL, 1.46 mmol) at ambient temperature. The reaction solution was stirred for 16 hours and poured into cold water (10 mL). The organic layer was extracted with dichloromethane (50 mL) and washed with saturated solution of $NaHCO_3$ (2 x 10 mL) and dried over $MgSO_4$. After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate (100%) to obtain 0.18 g of colorless solid (28% yield). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-7.91, 7.70, 7.63-7.49, 7.32, 6.99-6.95, 5.00, 4.39-4.22, 3.64, 3.55-3.47, 3.39-3.17, 1.51-1.38, 1.24-1.14, 0.76-0.67, 0.42, 0.05. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0, 163.0, 160.9, 144.9, 132.3, 131.9, 129.4, 129.3, 127.2, 127.0, 126.8, 111.5, 50.4, 49.1, 48.7, 48.5, 48.2, 45.5, 45.3, 39.6, 34.6, 20.2, 19.5, 8.6, 4.2.

EXAMPLE 22

SYNTHESIS OF 6-[2,5-DIMETHYL-4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID PENTYLAMIDE

To a mixture of 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid pentylamide (304 mg, 1.00 mmol) in 2-propanol (12 mL) was added 2,5-dimethylpiperazine (1.37 g, 12.0 mmol). The reaction mixture was refluxed for 2 days. Another 0.25 g of 2,5-dimethylpiperazine and 1.0 mL of triethylamine were added to the reaction mixture and heating was continued for another 24 hours. After the reaction mixture was cooled to ambient temperature and the solvent was removed by rotary evaporator. To the dichloromethane solution of the crude material (20 mL) was added the solution of 2-trifluoromethylbenzoyl chloride (0.63 g, 3.00 mmol) in dichloromethane (20 mL) and the

reaction mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours. The organic layer was diluted with dichloromethane (50 mL) and then washed with 10% HCl, dried over $MgSO_4$. After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate (100%) to afford 300 mg (31% yield) of the product as a colourless solid. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.43, 7.36-7.24, 5.17-5.04, 4.91-4.79, 4.52, 4.52, 3.68-3.57, 3.54-3.44, 3.39-3.11, 2.93, 2.85-2.71, 1.36-1.31, 1.27-1.15, 1.23-1.05.

EXAMPLE 23

SYNTHESIS OF 2-{4-[6-(2-CYCLOPROPYLETHYLCARBAMOYL)PYRIDAZIN-3-YL]PIPERAZINE-1-CARBONYL}BENZOIC ACID

Lithium hydroxide monohydrate (0.066 g, 1.57 mmol) was added to a solution of 2-{4-[6-(2-cyclopropylethylcarbamoyl)pyridazin-3-yl]piperazine-1-carbonyl}benzoic acid methyl ester (0.230 g) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (5 mL) stirred at ambient temperature overnight. THF was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate (100 mL), neutralized by addition of 5% HCl solution, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was recrystallized from dichloromethane and hexanes to yield 0.107 g of the title compound (42% yield). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67, 9.07-7.87, 7.54, 7.41, 7.26-7.24, 6.95, 4.12-3.27, 1.55-1.40, 0.77-0.64, 0.50-0.34, 0.13-0.01; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7, 168.2, 163.2, 159.9, 145.0, 137.7, 133.1, 131.2, 129.2, 127.9, 127.2, 126.6, 112.6, 46.2, 44.1, 41.4, 39.7, 34.4, 8.6, 4.2; MS (ES+) *m/z* 424.2 (M+1).

EXAMPLE 24

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID 2,2-(DIMETHYLCYCLOPROPYLMETHYL)AMIDE

To a solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (1.00 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added diisopropylethylamine (0.8 mL, 4.60 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.203 g, 1.50 mmol) and 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.384 mg, 2.00 mmol). The resulting mixture was stirred for 15 min, then 2,2-(dimethylcyclopropyl)methylamine (0.149 mg, 1.5 mmol) was added. The stirring was continued for another 24 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane

(100 mL), washed sequentially with water and brine, then dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography over silica gel (ethyl acetate) and recrystallization from ethyl acetate and hexanes afforded the title compound (0.089 g, 19%). m.p. 132-134°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06-8.02, 1.90-7.80, 7.75, 7.64-7.52, 7.34, 6.98, 4.05-3.33, 1.11, 1.04, 0.89-0.79, 0.50-0.46, 0.16-0.13; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 162.7, 159.9, 145.4, 134.2, 132.3, 129.5, 127.2, 126.8, 125.4, 121.8, 112.5, 46.3, 44.6, 44.4, 40.5, 27.1, 23.5, 19.9, 16.7, 15.9; MS (ES+) *m/z* 462 (M+1).

EXAMPLE 24.1

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-THIOPHEN-2-YL-ETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 24, making variations only as required to use 2-thiophen-2-yl-ethylamine in place of 2,2-(dimethylcyclopropyl)methylamine to react with 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid, the title compound was obtained as a white powder (40% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01, 7.73, 7.58, 7.34, 7.12, 6.98, 6.90, 6.84, 4.03, 3.89-3.55, 3.33, 3.12. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 163.1, 160.0, 145.2, 141.1, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 127.0, 126.9, 125.3, 123.9, 121.8, 112.5, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 40.9, 30.9. MS (ES+) *m/z* 490.0 (M+1).

EXAMPLE 24.2

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (6-CHLOROPYRIDAZIN-3-YL)AMIDE

Following the procedure of Example 24, making variations only as required to use 3-amino-6-chloropyridazine in place of 2,2-(dimethylcyclopropyl)methylamine to react with 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid, the title compound was obtained as a white powder (8% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.75, 8.62, 8.06, 7.75-7.50, 7.36, 7.03, 4.12-3.76, 3.36. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 162.2, 160.1, 154.0, 152.3, 143.8, 134.1, 132.4, 129.7, 129.6, 127.3, 127.2, 126.94, 126.88, 126.7, 120.7, 112.2, 46.3, 44.6, 44.3, 41.3. MS (ES+) *m/z* 492.1 (M + 1).

EXAMPLE 25

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYL-2-OXOETHYL)AMIDE

Dess-Martin periodinane (0.55 g, 1.3 mmol) was added to a solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide (0.50 g, 1.07 mmol), the resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 h, then diluted with ethyl acetate, sequentially washed with 10% $Na_2S_2O_3$ solution, saturated $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash chromatography and recrystallized from ethyl acetate-hexanes to give the title compound in 87% yield (0.43 g). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45-8.41, 8.02, 7.72, 7.63-7.51, 7.34, 7.00, 4.48, 4.47-3.28, 2.00-1.94, 1.18-1.11, 1.10-0.82. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 204.4, 167.6, 163.1, 159.8, 144.9, 134.2, 132.3, 129.5, 129.0, 127.5, 127.2, 126.9, 121.8, 118.1, 112.4, 49.5, 46.3, 44.6, 44.4, 41.2, 18.7, 11.4. MS (ES+) *m/z* 462.0 (M+1).

EXAMPLE 26

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-SULFAMOYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (3-METHYLBUTYL)AMIDE

To an ice-cold solution of 6-[4-(2-methanesulfonylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide (0.078 g, 0.17 mmol) in 5 mL of THF cooled was added methyl magnesium chloride (0.071 mL, 0.212 mmol). The resulting mixture was stirred for 15 minutes at 0°C, and then 30 minutes at ambient temperature. The reaction mixture was cooled to 0°C again, then tributylborane (0.255 mL, 0.255 mmol) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes, then heated to reflux for 18 h. After the mixture was cooled to 0°C, sodium acetate, water and hydroxylamine-*o*-sulfonic acid (0.067 g) were added. The mixture was stirred for 3 h, and then diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate, brine, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography using 20% methanol in ethyl acetate to yield the title product (0.033 g, 42% yield). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58, 7.98, 7.81, 7.75-7.68, 7.64-7.58, 7.43, 7.19, 4.03-3.88, 3.78-3.59, 3.21-3.20, 3.152-3.147, 1.65-1.50, 1.46-1.35, 0.85. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1, 165.5, 161.7, 146.3, 139.1, 137.3, 135.5, 131.3, 130.9, 128.8, 127.9, 114.4, 45.6, 45.2, 44.96, 42.6, 39.5, 38.8, 27.1, 22.9. MS

(ES+) *m/z* 460.1 (M+1).

EXAMPLE 27

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (4-CHLOROPHENYL)AMIDE

2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (0.105 g, 0.60 mmol) was added to a cooled (0 °C) solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (0.190 g, 0.50 mmol) and methylmorpholine (0.07 mL, 0.63 mmol) in THF (10 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 15 min, and then at ambient temperature for 1 h. 4-Chloroaniline (0.0765 g, 0.60 mmol) was then added. After stirring at ambient temperature for 20 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with water, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography and recrystallization from ethyl acetate/hexanes afforded the title compound in 67% yield (0.164 g). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79, 8.08, 7.82-7.55, 7.36-7.28, 7.02, 4.10-4.00, 3.93-3.68, 3.35. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 160.7, 160.0, 144.8, 136.2, 134.2, 132.4, 129.5, 129.2, 129.1, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 120.7, 112.6, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2. MS (ES+) *m/z* 490.1 (M+1).

EXAMPLE 27.1

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (5-CHLOROPYRIDIN-2-YL)AMIDE

Following the procedure of Example 27, making variations only as required to use 2-amino-5-chloropyridine in place of 4-chloroaniline, the title compound was obtained as a white powder (36% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32, 8.32, 8.27, 8.08, 7.83-7.47, 7.36, 7.02, 4.11-4.03, 3.92-3.71, 3.36. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 161.4, 160.0, 149.4, 146.9, 144.4, 137.8, 134.1, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 114.5, 112.2, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2. MS (ES+) *m/z* 491.0 (M+1).

EXAMPLE 27.2

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2,2-DIFLUORO-2-PYRIDIN-2-YLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 27, making variations only as required to

use 2,2-difluoro-2-pyridin-2-ylethylamine in place of 4-chloroaniline, the title compound was obtained as a white powder (49%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65, 8.27, 8.01, 7.81-7.46, 7.38-7.32, 6.96, 4.43-4.31, 4.12-3.64, 3.32. ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 163.3, 159.9, 153.4, 153.1, 149.4, 144.8, 137.2, 134.2, 132.3, 129.5, 127.4, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.3, 125.4, 125.2, 121.95, 121.81, 120.6, 120.5, 118.7, 115.5, 112.4, 46.3, 44.5, 44.4, 43.4, 43.0, 42.6, 41.2; MS (ES+) *m/z* 521.2 (M+1).

EXAMPLE 27.3

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2,2-DIFLUORO-2-PHENYLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 27, making variations only as required to use 2,2-difluoro-2-phenylethylamine in place of 4-chloroaniline, the title compound was obtained as a white powder (53%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17, 8.00, 7.71, 7.64-7.50, 7.41-7.27, 6.97, 4.17-4.01, 3.89-3.66, 3.33. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 163.2, 159.9, 144.6, 134.6, 134.1, 132.3, 130.3, 129.5, 128.5, 127.3, 127.2, 126.8, 125.3, 121.8, 120.3, 117.1, 112.4, 46.3, 45.3, 44.5, 44.3; MS (ES+) *m/z* 520.2 (M+1).

EXAMPLE 27.4

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID [2-(3-FLUOROPHENYL)-2-HYDROXYETHYL]AMIDE

Following the procedure of Example 27, making variations only as required to use 2-amino-1-(3-fluorophenyl)ethanol in place of 4-chloroaniline, the title compound was obtained as a white powder (34%). m.p. 117-119 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25, 8.98, 7.72, 7.64-7.52, 7.35-7.23, 7.14-7.10, 6.97-6.78, 4.93, 4.05-3.31, 3.31. ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 164.5, 164.3, 161.3, 159.9, 144.8, 144.6, 144.5, 134.1, 132.3, 130.0, 129.9, 129.5, 127.5, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 121.4, 114.7, 114.4, 113.0, 112.7, 112.4, 73.1, 47.5, 47.0, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2; MS (ES+) *m/z* 518.3 (M+1).

EXAMPLE 28

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL) PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID PYRIDIN-2-YLAMIDE

To a solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (0.400 g, 1.052 mmol) was added DMF (0.03 mL) and thionyl chloride

(0.5 mL). The reaction mixture was refluxed at 70°C for 17.5 h. The mixture was evaporated and the residue was dried overnight. The dried residue was dissolved in dichloromethane (8 mL) as an acid chloride stock solution for the next step reaction.

To a solution of 2-aminopyridine (0.038 g, 0.395 mmol) and triethylamine (0.1 mL) in dichloromethane (2 mL) was added above acid chloride stock solution (0.1315 M, 2 mL, 0.263 mmol) dropwise at ambient temperature. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 h and then diluted with ethyl acetate (100 mL), washed sequentially with water and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude product was purified by column chromatography to afford the title compound in 37% yield (0.044 g). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30, 8.35, 8.09, 7.75-6.69, 7.65-7.52, 7.35, 7.09-6.96, 4.10-4.02, 3.92-3.71, 3.35. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 161.5, 160.1, 151.1, 148.3, 144.8, 138.2, 134.2, 132.4, 129.6, 127.2, 126.9, 126.8, 125.5, 121.8, 119.9, 114.0, 112.2, 46.4, 44.6, 44.3, 41.3. MS (ES+) *m/z* 457.3 (M+1).

EXAMPLE 28.1

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID PYRIDAZIN-3-YLAMIDE

Following the procedure of Example 28, making variations only as required to use pyridazin-3-ylamine in place of 2-aminopyridine to react with 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl chloride, the title compound was obtained as a white powder (17.3% yield). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.81, 9.05, 8.70, 8.13, 7.87-7.57, 7.39, 6.85, 4.16-3.80, 3.40. ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 162.3, 160.1, 148.6, 144.1, 132.4, 129.6, 128.1, 127.2, 126.9, 118.3, 112.1, 43.4, 44.6, 44.3, 41.3. MS (ES+) *m/z* 458.3 (M+1).

EXAMPLE 28.2

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-PYRIDIN-2-YLETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 28, making variations only as required to use 2-pyridin-2-ylethylamine in place of 2-aminopyridine to react with 6-[4-(2-trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl chloride, the title compound was obtained as a white powder (30%). m.p. 151-154 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07, 8.78, 8.43, 7.99-7.61, 7.52, 7.34, 3.79-3.60, 3.35-3.14. MS

(ES+) *m/z* 485.3 (M+1).

EXAMPLE 29

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (BENZO[1,3]DIOXOL-5-YL-METHYL)AMIDE

A. A solution of 6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (0.300 g, 0.789 mmol) in dichloromethane (12 mL) and THF (6 mL) was cooled to 0°C. *N*-Methylmorpholine (0.806 g, 0.789 mmol) was charged, followed by dropwise addition of isobutyl chloroformate (0.109 g, 0.789 mmol). After stirred at at 0°C for 20 min and at ambient temperature for 1.5 h, the mixture was evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane (60 mL) and the solution was cooled down to 0°C. Water (5 mL) was added to the solution at stirring. The mixture was soon trasfered into a 100 mL seperation funnel. After quickly seperated from water, the organic layer was evaporated at 10°C. The dry residue was then dissolved in dry dichloromethane (15 mL) and ready for next step reaction.

B. To the above mixed anhydride stock solution (0.053 M, 5 mL, 0.263 mmol) was added a solution of piperonylamine in dichloromethane (0.5 M, 0.52 mL, 0.26 mmol) drop wise at ambient temperature in 5 min. The reaction was stirred at ambient temperature for 16 h. The mixture was evaporated and dried under reduced pressure to give the title compound in 93% yield (0.136 g).

EXAMPLE 30

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (PYRIDIN-2-YL-METHYL)AMIDE

A mixture of 6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid methyl ester (0.099 g, 0.25 mmol), pyridin-2-yl-methylamine (0.7 mL) and sodium cyanide (0.245 g, 0.5 mmol) was stirred at ambient temperature overnight and purified by column chromatography to yield the title compound in 48% yield (0.057 g). m.p.179-181°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81, 8.59, 8.12, 7.78-7.50, 7.37, 7.21-7.13, 6.93, 4.83, 4.17-3.66, 3.37. ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 163.3, 160.0, 156.5, 149.0, 145.3, 137.0, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 122.5, 121.9, 112.3, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3. MS (ES+) *m/z* 471 (M+1).

EXAMPLE 30.1

6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-YL-ETHYL)AMIDE

Following the procedure of Example 30, making variations only as required to use 2-benzo[1,3]dioxol-5-ylethylamine in place of pyridin-2-ylmethylamine, the title compound was obtained as a white powder (99%). m.p. 162-164°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02, 7.89, 7.72, 7.64-7.51, 7.34, 6.97, 6.72-6.63, 5.89, 4.10-3.63, 3.34-3.31, 2.81. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 163, 159.9, 147.7, 146.1, 145.2, 134.2, 132.4, 132.3, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 121.6, 112.4, 109.0, 108.4, 100.8, 46.3, 44.5, 44.4, 41.2, 40.8, 35.5. MS (ES+) *m/z* 528.2 (M+1).

EXAMPLE 31

SYNTHESIS OF 6-[4-(2-TRIFLUOROMETHYLTHIOBENZOYL)PIPERAZIN-1-YL]-PYRIDAZINE-3-CARBOXYLIC ACID (2-CYCLOPROPYLETHYL)AMIDE

A. A mixture of 4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.58 g, 10.0 mmol) and Lawesson's reagents (2.12 g, 5.2 mmol) in toluene was heated to reflux for 4 h, and then concentrated. The residue was purified by flash column chromatography to yield 4-(2-trifluoromethylthiobenzoyl)peperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.87 g, 76%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64, 7.54, 7.42, 7.21, 4.53-4.45, 4.27-4.19, 3.71-3.25, 1.42.

B. A solution of 4-(2-trifluoromethylthiobenzoyl)piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.1 g, 5.61 mmol) in dichloromethane and trifluoroacetic acid (30 mL, 2:1) was stirred at ambient temperature overnight, the solvents were removed by evaporation. The residue was dissolved in ethyl acetate, and washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanethione (1.47 g, 5.36 mmol) which was used directly for next step without further purification.

C. A mixture of piperazin-1-yl-(2-trifluoromethylphenyl)methanethione (1.1 g, 4.0 mmol), 6-chloropyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide (0.98 g, 3.98 mmol), K_2CO_3 (0.83 g, 6.0 mmol) and *n*-Bu_4NI (0.010 g) in dioxane (10 mL) was heated to reflux for 21 h, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography and recrystallization from ethyl acetate and hexanes to afford the title compound in 76% yield (1.42 g). m.p. 117-120 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05-7.93, 7.65, 7.55, 7.44, 7.24, 6.98, 4.61-4.40, 3.98-3.40, 1.51-1.47, 0.73-0.64, 0.44-

0.35, 0.07-0.01. ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 197.0, 162.8, 159.6, 145.6, 140.2, 132.4, 128.8, 127.2, 127.0, 126.9, 125.5, 124.8, 124.4, 124.0, 121.8, 112.5, 50.4, 47.6, 44.2, 43.6, 40.0, 39.6, 34.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) *m/z* 464.0 (M+1).

EXAMPLE 32

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

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-phenoxyethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [3-(4-fluorophenyl)propyl]amide;

1-[1-(4-Fluorophenyl)ethyl]-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-[3-(4-Fluorophenyl)propyl]-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

3-Cyclopentyl-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}propionamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid phenethylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-trifluoromethylpyridin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-carbamoylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-carbamoylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid *m*-tolylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid *p*-tolylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid *o*-tolylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-propylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (4-propylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-isopropylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-isopropylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyano-3-fluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,4-dimethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-dimethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,6-dimethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,3-dimethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3,5-dimethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3,4-dimethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-ethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-ethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-fluoro-2-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-fluoro-4-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-fluoro-2-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-fluoro-5-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-fluoro-5-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-

fluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-fluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-fluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,4-difluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-difluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3,4-difluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,3-difluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,6-difluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (7*H*-purin-6-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid indan-1-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-tetrazol-5-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methyl-isoxazol-5-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-methyl-isoxazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-pyrazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyrimidin-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-methyl-pyrimidin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-oxo-2,3-dihydropyrimidin-4-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-oxo-1,3-diazabicyclo[3.1.0]hex-3-en-4-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [1,3,4]thiadiazol-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid thiazol-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid indan-5-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyridin-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyridin-3-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyridin-4-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (6-oxo-1,6-dihydro[1,3,5]triazin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-fluoro-pyridin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-cyano-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyano-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyano-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-

cyano-pyridin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-pyridin-4-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-indol-6-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-indol-4-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-indazol-5-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-indazol-6-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-methyl-thiazol-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-benzoimidazol-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (6-methylpyridazin-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (6-methoxypyridazin-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-chloro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-chloro-2-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-3-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-dichlorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-5-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-6-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-chloro-2-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-chloro-3-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-chloro-4-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-4-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-5-fluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-chloro-2-fluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-difluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,6-dichlorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-trifluoromethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-trifluoromethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-trifluoromethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid phenylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-chloro-2-methoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-dimethoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-4-methoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-methoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-

methoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methoxyphenyl)amide;

4-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)-benzoic acid methyl ester;

4-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)-benzoic acid;

2-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)-benzoic acid methyl ester;

2-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)-benzoic acid;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3,4-dichlorophenyl)amide;

1-[1-(4-Fluorophenyl)ethyl]-3-(6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl)urea.

EXAMPLE 33

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:

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, 62 mM potassium phosphate buffer (pH 7.0), 0.15 M KCl, 1.5 mM *N*-acetylcysteine, 5 mM $MgCl_2$, and 0.1 mM EDTA using 4 strokes of a Potter-Elvehjem tissue homogenizer. The homogenate is centrifuged at 10,400 x g for 20 min to eliminate mitochondria and cellular debris. The supernatant is filtered through a 3-layer cheesecloth and centrifuged at 105,000 x g for 60 min. The microsomal pellet is gently resuspended in the same homogenization solution with a small glass/teflon

homogenizer and stored at –70°C. The absence of mitochondrial contamination is enzymatically assessed. The protein concentration is measured using bovine serum albumin as the standard.

Incubation of Mouse Liver Microsomes with Test Compounds:

Reactions are started by adding 2 mg of microsomal protein to pre-incubated tubes containing 0.20 μCi of the substrate fatty acid (1-^{14}C 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 BF_3 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 ^{14}C-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 stearoyl-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.

*****

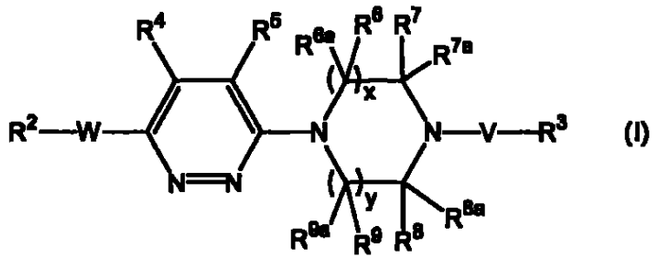
All of the U.S. patents, U.S. patent application publications, U.S. patent applications, foreign patents, foreign patent applications and non-patent publications referred to in this specification and/or listed in the Application Data Sheet are

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):



(I)

wherein:

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

W is $-C(O)N(R^1)-$; $-C(O)N[C(O)R^{1a}]-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ or $-N(R^1)C(O)-$;

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxyl;

R^{1a} is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6alkyl and cycloalkyl;

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_1-C_{12}alkoxy, 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}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_1-C_{12}alkoxy, 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}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;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

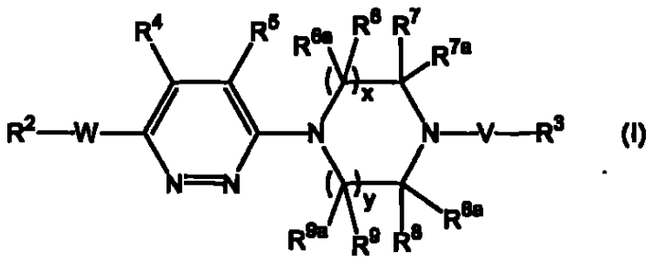
or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

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):



(I)

wherein:

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

W is $-C(O)N(R^1)$-; $-C(O)N[C(O)R^{1a}]$-, $-N(R^1)C(O)N(R^1)$- or $-N(R^1)C(O)$-;

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally

substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxyl;

R^{1a} is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6alkyl and cycloalkyl;

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_1-C_{12}alkoxy, 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}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_1-C_{12}alkoxy, 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}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;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together, or R^8 and R^{8a} together, do not form an oxo group;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge;

R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

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 Type II diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance, obesity, fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis, dyslipidemia and metabolic syndrome and any combination of these.

5. The method of Claim 4 wherein the disease or condition is Type II diabetes.

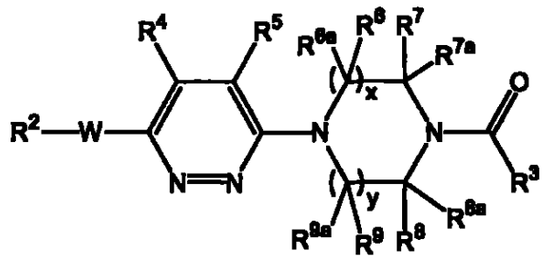
6. The method of Claim 4 wherein the disease or condition is obesity.

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):



(II)

wherein:

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

W is selected from $-C(O)N(R^1)-$ and $-N(R^1)C(O)-$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

R^2 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_7-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}cycloalkyl,

C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, C_{13}-C_{16}aralkyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, 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, where some or all of the rings may be fused to each other;

R^3 is selected from the group consisting of C_3-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_3-C_{12}hydroxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}alkoxy, C_3-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}heterocyclylalkyl, C_5-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;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or $R^9$and R^{9a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

including 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 1;

W is selected from -C(O)N(R^1)- and -N(R^1)C(O)-;

each R^1 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_7-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, C_{13}-C_{16}aralkyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

each R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected

from the group consisting of halo, C_1-C_8alkyl, -OR^{11}, -$C(O)OR^{11}$, C_1-C_8trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl;

R^3 is selected from the group consisting of C_3-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_3-C_{12}hydroxyalkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_3-C_{12} heteroaryl and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

each R^3 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy, C_1-C_8alkoxy, C_1-C_8alkylsulfonyl, halo, cyano, nitro, hydroxy, -$N(R^{12})_2$, -$C(O)OR^{11}$, -$S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, aralkyl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, aryl or aralkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

12. The compound of Claim 11 wherein:

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

R^1 is hydrogen;

R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl;

R^3 is C_3-C_{12}alkyl or C_3-C_{12}alkenyl, each optionally substituted with one or more halo groups;

R^4 and R^5 are each hydrogen; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

13. The compound of Claim 12 selected from the group selected from the following:

6-[4-(2-Ethylbutyryl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(3,3,3-Trifluoro-2-methyl-2-trifluoromethylpropionyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,2-Dimethylpropionyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,2-Dimethylbutyryl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,2-Dimethylpentanoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(4,4,4-Trifluorobut-2-enoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide; and

6-[4-(4,4,4-Trifluoro-3-trifluoromethylbut-2-enoyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-ethyl)amide.

14. The compound of Claim 11 wherein:

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

R^1 is hydrogen;

R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl;

R^3 is C_3-C_{12}cycloalkyl optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, C_1-C_6trihaloalkyl orC_1-C_6alkyl;

R^4 and R^5 are each hydrogen; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

15. The compound of Claim 14 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(1-Hydroxycyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-(4-Cyclobutanecarbonylpiperazin-1-yl)pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylcyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-(4-Cyclohexanecarbonylpiperazin-1-yl)pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Methylcyclohexanecarbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(3-Methylcyclohexanecarbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(4-Methylcyclohexanecarbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Methylcyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-

cyclopropylethyl)amide; and

6-[4-(2,2,3,3-Tetramethylcyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide.

16. The compound of Claim 11 wherein:

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

R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl and

R^3 is C_3-C_{12}hydroxyalkyl optionally substituted with one or more halo groups;

R^4 and R^5 are each hydrogen; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

17. The compound of Claim 16 selected from the following:

6-[4-(4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-trifluoromethylbutyryl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutyryl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide; and

6-[4-(3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropionyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide.

18. The compound of Claim 11 wherein:

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

R^1 is hydrogen;

R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl;

R^3 is C_3-C_{12}alkoxy;

R^4 and R^5 are each hydrogen; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

19. The compound of Claim 18 selected from the group consisting of the following:

4-[6-(3-Methylbutylcarbamoyl)pyridazin-3-yl]piperazine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester; and

4-[6-(2-Cyclopropylethylcarbamoyl)pyridazin-3-yl]piperazine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester.

000163
163

20. The compound of Claim 11 wherein:

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

R^1 is hydrogen;

R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl;

R^3 is C_7-C_{12}aralkyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo or C_1-C_6trihaloalkyl;

R^4 and R^5 are each hydrogen; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

21. The compound of Claim 20, namely, 6-[4-[2-(2-Trifluoromethylphenyl)acetyl]piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide.

22. The compound of Claim 11 wherein:

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

R^1 is hydrogen;

R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl;

R^3 is C_3-C_{12}heterocyclyl or C_5-C_{12} heteroaryl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl or aralkyl;

R^4 and R^5 are each hydrogen; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

23. The compound of Claim 22 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(Pyridine-2-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylfuran-3-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Chloro-4-trifluoromethylpyrimidine-5-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(5-Methyl-2-trifluoromethylfuran-3-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Chloropyridine-3-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Methyl-5-trifluoromethyloxazole-4-carbonyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,6-Dichloropyridine-3-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(Pyrrolidine-1-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

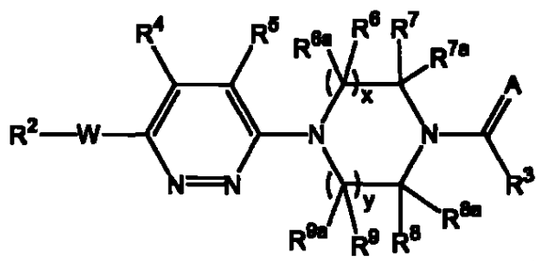
6-[4-(1-Methyl-1*H*-pyrrole-2-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide; and

6-[4-(Tetrahydrofuran-2-carbonyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide.

24. 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.

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

26. A compound of formula (III):



(III)

wherein:

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

A is oxygen or sulfur;

W is selected from $-C(O)N(R^1)-$ and $-N(R^1)C(O)-$;

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of

methoxy and hydroxy;

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_1-C_6alkoxy, C_3-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, aryl, C_7-C_{12}aralkyl, C_2-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, 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_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy, C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl, provided that R^3 is not phenyl substituted with optionally substituted thienyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^8 and R^{8a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl;

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

27. The compound of Claim 26 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen or sulfur;

W is selected from $-C(O)N(R^1)-$ and $-N(R^1)C(O)-$;

each R^1 is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

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_1-C_8alkoxy, C_3-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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

each R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_8alkyl, -OR^{11}, -$C(O)R^{11}$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$C(O)N(R^{12})_2$, -$N(R^{12})_2$, C_1-C_8trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy, C_1-C_8alkylsulfonyl, -$N(R^{12})_2$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl and heteroarylcycloalkyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aryl or aralkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

28. The compound of Claim 27 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen or sulfur;

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

R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl.

29. The compound of Claim 28 wherein:

R^2 is C_4-C_{12}cycloalkylalkyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of $-OR^{11}$, C_1-C_8alkyl or aryl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy, C_1-C_8alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aryl or aralkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

30. The compound of Claim 29 selected from the group consisting of the following:

6-(4-Benzoylpiperazin-1-yl)pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Chloro-5-fluorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(5-Chloro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,6-Difluorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,5-Bis-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide

6-[4-(2,4-Bis-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,5-Difluorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide;

6-[4-(2-Fluorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(3-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(4-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-

methylcyclopropylmethyl)amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-methoxybenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Dimethylaminobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Chloro-5-dimethylaminobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,5-Dimethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,5-Dichlorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid cyclobutylmethylamide;

Acetic acid 2-[4-[6-(2-cyclopropylethylcarbamoyl)-pyridazin-3-yl]piperazine-1-carbonyl]phenyl ester;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-phenylcyclopropylmethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide;

6-[4-(2-Cyanobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-[2-(2-Trifluoromethylphenyl)acetyl]piperazin-1-yl}pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(4-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(5-Chloro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide;

6-[3,5-Dimethyl-4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

2-[4-[6-(2-Cyclopropylethylcarbamoyl)pyridazin-3-yl]piperazine-1-carbonyl)benzoic acid methyl ester;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclobutyl-ethyl)-amide;

2-[4-[6-(2-Cyclopropyl-ethylcarbamoyl)-pyridazin-3-yl]-piperazine-1-carbonyl]-benzoic acid;

6-[4-(5-Chloro-2-trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclobutyl-ethyl)-amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclobutyl-ethyl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclobutyl-propyl)-amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethyl-benzoyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-ethyl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-thiobenzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-ethyl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (4-cyclopropyl-butyl)-amide; and

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2,2-dimethyl-cyclopropylmethyl)-amide.

31. The compound of Claim 28 wherein:

A is oxygen;

R^2 is C_1-C_{12}alkyl or C_2-C_{12}alkenyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, aryloxy, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$ or $-C(O)OR^{11}$;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy, C_1-C_8alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

32. The compound of Claim 31 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Nitrobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide;

6-[4-(2-Chlorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide;

6-[4-(2,4-Dichlorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide;

6-[4-(2-Aminobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-chlorophenoxy)ethyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-fluorophenoxy)ethyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3,3-dimethylbutyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pentylamide;

4-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)butyric acid ethyl ester;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pentylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-methylpentyl)amide;

6-[4-(2-Fluoro-6-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide;

6-[4-(2,6-Difluorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-oxo-2-phenylethyl)amide;

Acetic acid 1,1-dimethyl-3-({6-[4-(2-trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)propyl ester;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-phenoxyethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid hexylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-methylpentyl)amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-methylpentyl)amide;

6-[2,5-Dimethyl-4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pentylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid heptylamide;

6-[4-(2-Sulfamoyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methyl-butyl)-amide;

6-[4-(5-Chloro-2-trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid hexylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropyl-2-oxo-ethyl)-amide;

4-Trifluoromethyl-6-[4-(2-trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (3-methyl-butyl)-amide; and

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pentyl-4-enylamide.

33. The compound of Claim 28 wherein:

A is oxygen;

R^2 is C_2-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkenyl, each optionally substituted by one or more halo groups;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy, C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

34. The compound of Claim 33 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-hydroxybutyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-hydroxy-4,4-dimethylpentyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-hydroxy-3-methylbutyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)amide; and

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-

hydroxy-3,3-dimethylbutyl)amide.

35. The compound of Claim 28 wherein:

A is oxygen;

R^2 is C_7-C_{12}aralkyl, where the aryl part of the C_7-C_{12}aralkyl group is optionally substituted by one or more substituents independently selected from halo, C_1-C_3alkyl, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, C_1-C_3trihaloalkyl, cycloalkyl and aryl, and the alkyl part of the C_7-C_{12}aralkyl group is optionally substituted by one or more substituents independently selected from halo, $-OR^{11}$ and $-OC(O)R^{11}$;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy, C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

36. The compound of Claim 35 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(2,4-fluorophenyl)ethyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(2-fluorophenyl)ethyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-chlorophenyl)ethyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(3-chlorophenyl)ethyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-phenylpropyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-biphenyl-4-ylethyl)amide;

(*R*)-6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenylethyl)-amide;

(*S*)-6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-

hydroxy-2-phenylethyl)-amide;

Acetic acid 1-phenyl-2-({6-[4-(2-trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)ethyl ester;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [3-(4-fluorophenyl)propyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,2-difluoro-2-phenylethyl)amide; and

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(3-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]amide.

37. The compound of Claim 28 wherein:

A is oxygen;

R^2 is C_1-C_8alkoxy or C_2-C_{12}alkoxyalkyl, each optionally substituted with one or more substituents independently selected from halo or C_3-C_6cycloalkyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_8alkyl, C_1-C_8trihaloalkyl, C_1-C_8trihaloalkoxy, C_1-C_8alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

38. The compound of Claim 37 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-ethoxyethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-methoxy-3,3-dimethylbutyl)amide; and

2-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-N-{6-[4-(2-trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}-acetamide.

39. The compound of Claim 28 wherein:

A is oxygen;

R^2 is aryl optionally substituted with one or more substituents

independently selected from halo, cyano, C_1-C_3alkyl, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, C_1-C_3trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by C_1-C_3trihaloalkyl or C_1-C_3trihaloalkoxy;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

40. The compound of Claim 39 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-chloro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-carbamoyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-carbamoyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid m-tolylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid *p*-tolylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid *o*-tolylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-propylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (4-propylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-isopropylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-isopropylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyano-3-fluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,4-dimethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-dimethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,6-dimethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,3-dimethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3,5-dimethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3,4-dimethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-ethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-ethyl-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-fluoro-2-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-fluoro-4-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-fluoro-2-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-fluoro-5-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (3-fluoro-5-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (3-fluoro-phenyl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-fluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-fluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,4-difluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-difluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (3,4-

difluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2,3-difluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,6-difluoro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-cyano-phenyl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyano-phenyl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyano-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-chloro-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-chloro-2-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-3-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-dichlorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-5-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-6-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-chloro-2-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-chloro-3-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-chloro-4-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-4-methylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-5-fluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-chloro-2-fluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-difluorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,6-dichlorophenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-trifluoromethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-trifluoromethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-trifluoromethylphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid phenylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-chloro-2-methoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,5-dimethoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-4-methoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (4-methoxy-phenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-methoxyphenyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methoxyphenyl)amide;

4-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)-benzoic acid methyl ester;

4-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)-benzoic acid;

2-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)-benzoic acid methyl ester;

2-({6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)-benzoic acid;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3,4-dichlorophenyl)amide;

41. The compound of Claim 28 wherein:

A is oxygen;

R^2 is C_1-C_{12}heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_3alkyl, -OR^{11}, -$C(O)R^{11}$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$C(O)N(R^{12})_2$ and C_1-C_6trihaloalkyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by C_1-C_6trihaloalkyl or C_1-C_6trihaloalkoxy;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

42. The compound of Claim 41 wherein C_1-C_{12}heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, purinyl, pyrazinyl, indolyl, indazolyl, benzoimidazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl, thiazolyl and pyridazinyl.

43. The compound of Claim 42 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-chloro-pyridin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-trifluoromethylpyridin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (7*H*-purin-6-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (1H-tetrazol-5-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methyl-isoxazol-5-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (5-methyl-isoxazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-pyrazol-

3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid pyrimidin-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid pyrazin-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (4-methyl-pyrimidin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-oxo-2,3-dihydro-pyrimidin-4-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid [1,3,4]thiadiazol-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid thiazol-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyridin-2-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyridazin-3-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyridin-3-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid pyridin-4-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (6-oxo-1,6-dihydro-[1,3,5]triazin-2-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (5-fluoro-pyridin-2-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (5-cyano-pyridin-2-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-chloro-pyridin-4-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-indol-6-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-indol-4-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (1H-indazol-5-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-indazol-6-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (1*H*-benzoimidazol-2-yl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (6-methylpyridazin-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (6-methoxypyridazin-3-yl)amide; and

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (6-chloro-pyridazin-3-yl)-amide.

44. The compound of Claim 28 wherein:

A is oxygen;

R^2 is C_3-C_{12} heterocyclyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl or C_3-C_{12}heteroarylalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_8alkyl, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ and C_1-C_8trihaloalkyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by halo, C_1-C_8trihaloalkyl or C_1-C_8trihaloalkoxy;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_8alkyl.

45. The compound of Claim 44 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid indan-1-ylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-oxo-1,3-diaza-bicyclo[3.1.0]hex-3-en-4-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid indan-5-ylamide;

5-[1,2]Dithiolan-3-yl-pentanoic acid {6-[4-(2-trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2,2-difluoro-2-pyridin-2-ylethyl)amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-pyridin-2-ylethyl)amide, and

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (pyridin-2-yl-methyl)amide.

46. The compound of Claim 27 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen;

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

R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl.

47. The compound of Claim 46 wherein:

R^2 is C_3-C_{12}cycloalkyl or C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of -OR^{11}, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl or aryl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

48. The compound of Claim 47 selected from the group consisting of the following:

4-Cyclohexyl-*N*-[6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}butyramide;

2,2,3,3-Tetramethylcyclopropanecarboxylic acid {6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}amide;

Cyclopropanecarboxylic acid {6-[4-(2-trifluoromethyl-benzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}amide;

1-Trifluoromethylcyclopropanecarboxylic acid {6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}amide; and

2-Phenylcyclopropanecarboxylic acid {6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}amide.

49. The compound of Claim 46 wherein:

R^2 is C_1-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_1-C_6alkoxy or C_3-C_{12}alkoxyalkyl, each of which is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_3alkyl, -OR^{11}, -$C(O)R^{11}$, -$OC(O)R^{11}$, -$C(O)OR^{11}$, -$C(O)N(R^{12})_2$, -$N(R^{12})_2$, C_1-C_6trihaloalkyl, cycloalkyl and aryl;

R^3 is phenyl optionally substituted by halo, C_1-C_6trihaloalkyl or C_1-C_6trihaloalkoxy;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

50. The compound of Claim 49 selected from the group consisting of the following:

2-Benzyloxy-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}acetamide;
2-Ethoxy-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}acetamide;
2-Cyclopropylmethoxy-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}acetamide;
2-(2-Methoxyethoxy)-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}acetamide;
N-{6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}-2-(3,3,3-trifluoropropoxy)acetamide;
3-Methoxy-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}propionamide;
3-Phenoxy-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}propionamide;
2-Butoxy-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}acetamide;
2-Methyl-1-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-ylcarbamoyl}propylamine;
2-Phenoxy-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}acetamide;
{6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}carbamic acid butyl ester;
{6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}carbamic acid propyl ester;
{6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}carbamic acid isobutyl ester;
{6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}carbamic acid ethyl ester;
Hexanoic Acid {6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}amide;
4-Fluoro-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}benzamide;
{6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}carbamic acid 3,3-dimethylbutyl ester; and
{6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}carbamic acid 2-cyclopropylethyl ester.

51. The compound of Claim 46 wherein:

R^2 is C_7-C_{12}aralkyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_8alkyl, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, C_1-C_8trihaloalkyl, cycloalkyl and aryl;

R^3 is phenyl optionally subetituted by halo, C_1-C_8trihaloalkyl or C_1-C_8trihaloalkoxy;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aralkyl or aryl (optionally substituted with one or more halo groups); and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

52. The compound of Calims 51 selected from the group consisting of the following:

4-(4-Methoxyphenyl)-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}butyramide; and

3-(4-Fluorophenyl)-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}propionamide.

53. The compound of Claim 29 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen;

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

R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^2 is cyclopropylethyl or cyclopropylmethyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are each hydrogen; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

54. The compound of Claim 53 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide; and

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid cyclopropylmethylamide.

55. The compound of Claim 31 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen;

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

R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^2 is C_1-C_6alkyl optionally substituted by -C(O)OR^{11};

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are each hydrogen;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen; and

R^{11} is hydrogen, methyl, ethyl or 1,1-dimethylethyl.

56. The compound of Claim 55 selected from the group consisting of the following:

4-Methyl-2-({6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carbonyl}amino)pentanoic acid methyl ester;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide;

6-[4-(4-Fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-methylbutyl)amide; and

4-Methyl-2-({6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carbonyl}amino)pentanoic acid.

57. The compound of Claim 35 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen;

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

R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^2 is 2-phenylethyl or 3-phenylpropyl where the phenyl group is optionally substituted by one or more substituents independently selected from chloro, fluoro or -OR^{11};

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are each hydrogen;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen; and

R^{11} is hydrogen, methyl, ethyl or 1,1-dimethylethyl.

58. The compound of Claim 57 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid phenethylamide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(3-fluorophenyl)ethyl]amide;

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-phenylpropyl)amide; and

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid [2-(4-fluorophenyl)ethyl]amide.

59. The compound of Claim 47 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen;

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

R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^2 is cyclopropylethyl, cyclopropylmethyl or cyclopentylethyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl;

R^4 and R^6 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

R^5, R^{5a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

60. The compound of Claim 59, namely, 3-Cyclopentyl-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}propionamide.

61. The compound of Claim 49 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen;

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

R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^2 is C_1-C_6alkyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

62. The compound of Claim 61, namely 4-Methylpentanoic acid {6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}amide.

63. The compound of Claim 51 wherein:

x and y are each 1;

A is oxygen;

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

R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^2 is 3-phenylpropyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

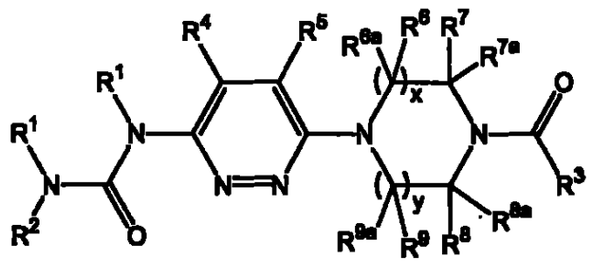
R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

64. The compound of Claim 63, namely 4-Phenyl-*N*-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}butyramide.

65. 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 26.

66. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 26.

67. A compound of formula (IV):



(IV)

wherein:

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

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, C_3-C_{12}heterocyclyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, aryl, C_7-C_{12}aralkyl, 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_1-C_{12}alkoxy, 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}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;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is -C(O)-, $R^7$and R^{7a} together or $R^9$and R^{9a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or

C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^8 and R^{8a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^8, and R^{8a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

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

68. The compound of Claim 67 wherein:

x and y are each 1;

each R^1 is hydrogen or C_1-C_6alkyl;

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

each R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, oxo, thioxo, C_1-C_3alkyl, -OR^{11}, -$C(O)OR^{11}$, C_1-C_6trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl;

R^3 is selected from the group consisting of C_3-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}alkenyl, C_3-C_{12}hydroxyalkyl, C_3-C_{12} hydroxyalkenyl, C_3-C_{12}alkoxy, C_3-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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_2-C_{12}heteroarylalkyl;

where each of the above R^3 groups are optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6alkylsulfonyl, halo, cyano, nitro, hydroxy, -$N(R^{12})_2$, -$C(O)OR^{11}$, -$S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together or $R^7$and R^{7a} together are an oxo group while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

69. The compound of Claim 68 wherein:

R^2 is C_3-C_{12}cycloalkyl or C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of -OR^{11}, C_1-C_3alkyl or aryl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

70. The compound of Claim 69 selected from the group consisting of the following:

1-(2-Phenylcyclopropyl)-3-[6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-Cyclopentyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}urea;

1-(3-Cyclopropylpropyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-Cyclopropylmethyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-{6-[4-(2-fluoro-6-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-{6-[4-(5-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-Cyclohexyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-{6-[4-(2,6-difluorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea; and

1-(3-Cyclopropylpropyl)-3-{6-[4-(5-fluoro-2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-

yl]pyridazin-3-yl}urea.

71. The compound of Claim 68 wherein:

R^2 is C_7-C_{12}aralkyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, -OR^{11} or C_1-C_3alkyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

72. The compound of Claim 71 selected from the group consisting of the following:

1-[1-(4-Fluorophenyl)ethyl]-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-[1-(4-Fluorophenyl)ethyl]-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-[3-(4-Fluorophenyl)propyl]-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;

1-Phenethyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}urea;

1-(4-Fluorobenzyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea; and

1-(3,4-Dichlorobenzyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea.

73. The compound of Claim 68 wherein:

R^2 is aryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, -OR^{11} or C_1-C_3alkyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

74. The compound of Claim 73 selected from the group consisting of the following:

1-(4-Fluorophenyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}urea;

and
1-(2-Fluorophenyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea.

75. The compound of Claim 68 wherein:

R^2 is C_3-C_{12}alkyl, C_3-C_{12}hydroxyalkyl or C_3-C_{12}alkoxyalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, $-OR^{11}$ or $-C(O)OR^{11}$;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl and C_1-C_6trihaloalkoxy; and

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl.

76. The compound of Claim 75 selected from the group consisting of the following:
3-(3-{6-[4-(2-Trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]-pyridazin-3-yl}ureido)propionic acid ethyl ester;
1-Butyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;
1-(2-chloroethyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;
1-{6-[4-(2,6-Difluorobenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}-3-(3-methylbutyl)urea;
1-(3,3-Dimethylbutyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;
1-(2-Isopropoxyethyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)-piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;
1-(3-Hydroxy-4,4-dimethylpentyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;
1-Hexyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea;
1-Heptyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea; and
1-(4-Methylpentyl)-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea

77. The compound of Claim 71 wherein:

x and y are each 1;

each R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^2 is benzyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

78. The compound of Claim 77, namely 1-Benzyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea.

79. The compound of Claim 75 wherein:

x and y are each 1;

each R^1 is hydrogen, methyl or ethyl;

R^2 is pentyl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro and trifluoromethyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl; and

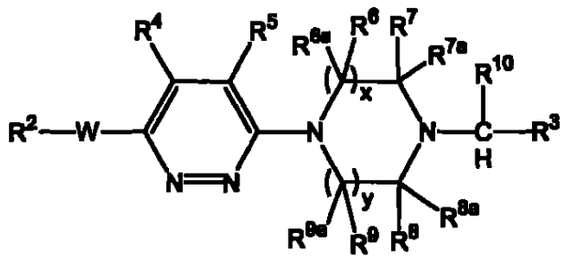
R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each hydrogen.

80. The compound of Claim 79, namely 1-Pentyl-3-{6-[4-(2-trifluoromethylbenzoyl)piperazin-1-yl]pyridazin-3-yl}urea.

81. 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 67.

82. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 67.

83. A compound of formula (Va):



(Va)

wherein:

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

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

R^2 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_7-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkenyl, C_1-C_{12}alkoxy, C_2-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, C_{13}-C_{19}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_1-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, $R^7$and R^{7a} together or $R^8$and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^6, R^{6a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^8, R^{8a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

provided, however, that R^2 can not be pyrazinyl, pyridinonyl, pyrrolidinonyl or imidazolyl;

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

84. The compound of Claim 83 wherein:

x and y are each independently 1;

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

each R^1 is hydrogen or C_1-C_6alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_7-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkenyl, C_1-C_{12}alkoxy, C_2-C_{12}alkoxyalkyl, C_3-C_{12}cycloalkyl, C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, C_{13}-C_{19}aralkyl, C_3-C_{12}heterocyclyl, C_3-C_{12}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl, and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

each R^2 is optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, oxo, thioxo, C_1-C_3alkyl, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, C_1-C_6trihaloalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and heteroarylcycloalkyl;

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_1-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

each R^3 is optionally substituted by one or more substitutents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy, C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cycloalkyl, heterocyclyl and heteroarylcycloalkyl;

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

85. The compound of Claim 84 wherein:

R^2 is C_3-C_{12}cycloalkyl or C_4-C_{12}cycloalkylalkyl, each optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, C_1-C_6trihaloalkyl, $-OR^{11}$, C_1-C_3alkyl or aryl;

R^3 is phenyl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halo, cyano, nitro, hydroxy, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6trihaloalkyl, C_1-C_6trihaloalkoxy, C_1-C_6alkylsulfonyl, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ and cycloalkyl;

each R^{11} is independently selected from hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, aryl or aralkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl.

86. The compound of Claim 85 selected from the group consisting of the following:

6-[4-(2-Trifluoromethylbenzyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(4-Fluoro-2-trifluoromethylbenzyl)-piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(5-Chloro-2-trifluoromethylbenzyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,5-Dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(2,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide;

6-[4-(5-Fluoro-2-trifluoromethylbenzyl)piperazin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (3-cyclopropylpropyl)amide; and

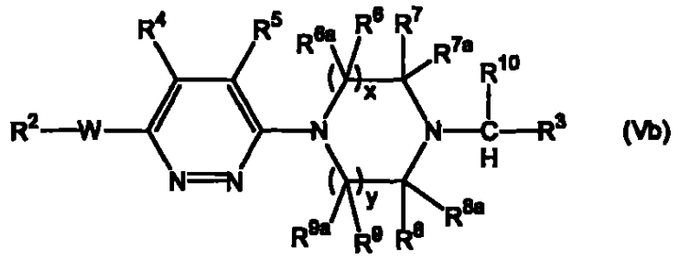
6-[4-[1-(2-Trifluoromethylphenyl)ethyl]piperazin-1-yl]-pyridazine-3-carboxylic acid (2-cyclopropylethyl)amide.

87. 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 83.

88. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 83.

89. A compound of formula (Vb):



(Vb)

wherein:

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

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

each R^1 is independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, methyl or trifluoromethyl; and C_2-C_6alkyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methoxy and hydroxy;

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_1-C_{12}alkoxy, 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}heterocyclylalkyl, C_1-C_{12}heteroaryl, and C_3-C_{12}heteroarylalkyl;

R^3 is selected from the group consisting of C_7-C_{12}alkyl, C_2-C_{12}alkenyl, C_2-C_{12}hydroxyalkyl, C_2-C_{12}hydroxyalkenyl, C_1-C_{12}alkoxy or C_2-C_{12}alkoxyalkyl

R^4 and R^5 are each independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro or $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or R^6 and R^{6a} together, or $R^7$and R^{7a} together, or $R^8$and R^{8a} together, or R^9 and R^{9a} together are an oxo group, provided that when V is $-C(O)-$, $R^7$and R^{7a} together or R^8 and R^{8a} together do not form an oxo group, while the remaining R^6, R^{6a},

R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

or one of R^8, R^{8a}, R^7, and R^{7a} together with one of R^9, R^{9a}, R^9 and R^{9a} form an alkylene bridge, while the remaining R^8, R^{8a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, and R^{9a} are each independently selected from hydrogen or C_1-C_3alkyl;

R^{10} is hydrogen or C_1-C_3alkyl; and

each R^{12} is independently selected from hydrogen or C_1-C_6alkyl;

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

90. 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 89.

91. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a therapeutically effective amount of a compound of Claim 89.

DERIVADOS DE LA PIRIDAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona en general con el campo de los inhibidores de la estearoil-CoA desaturasa, tales como los derivados de la piridazina, y con los usos de dichos compuestos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, incluso de aquellas mediadas por las enzimas estearoil-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.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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 estearoil-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 estearoil-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 colesterilo.

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 tiagrasos, 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 esterculoilo y malvaloilo, 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-noniltiooctanoico) 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 stearoyl-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 stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. *et al.*, "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

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.

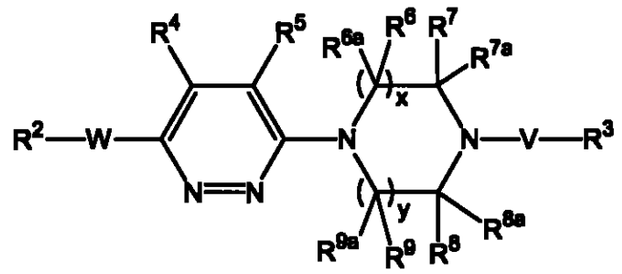
Publicaciones relacionadas

La patente de los Estados Unidos No. 6.677.452 divulga compuestos novedosos derivados carboxamida o sulfonamida de la piridina. 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 INVENCIÓN

La presente invención proporciona derivados de la piridazina que modulan la actividad de la estearoil-CoA desaturasa. Esta invención también abarca métodos para utilizar dichos derivados para modular la actividad de la estearoil-CoA desaturasa y composiciones farmacéuticas que comprendan tales derivados.

Por lo tanto, en uno de sus aspectos, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



(I)

donde:

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

W es $-C(O)N(R^1)-$; $-C(O)N[C(O)R^{1a}]-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo;

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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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 caracterizada 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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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 caracterizada 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^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

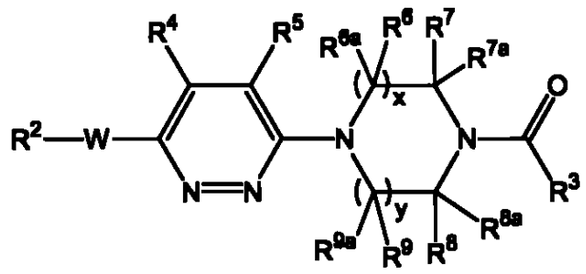
o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

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

cada R^{12} 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.

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



(II)

donde:

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

W se selecciona de -C(O)N(R^1)- y -N(R^1)C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_7-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalqulio C_4-C_{12}, aralquilo C_{13}-C_{18}, heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

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

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, alcoxi C_3-C_{12}, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_1, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_5-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada

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^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

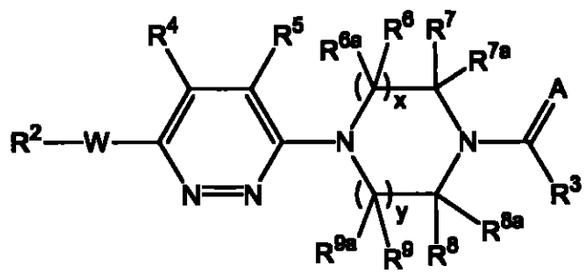
R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

incluidos 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 compuestos de la fórmula (III):



(III)

donde:

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

A es oxígeno o azufre;

W se selecciona de -C(O)N(R^1)- y -N(R^1)C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

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}, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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, 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, hidroxi, alquilo C_1-C_6, trihaloalquilo C_1-C_6, trihaloalcoxi C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, $-N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

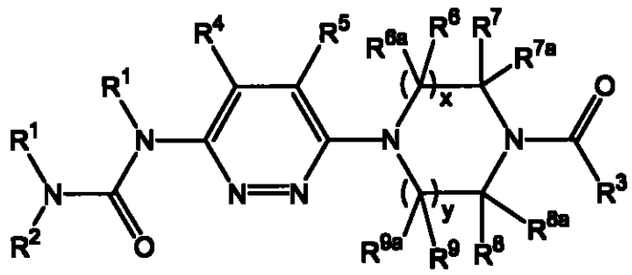
o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; y

cada R^{11} 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.

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



(IV)

donde:

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi y hidroxi;

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}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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 caracterizada 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^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

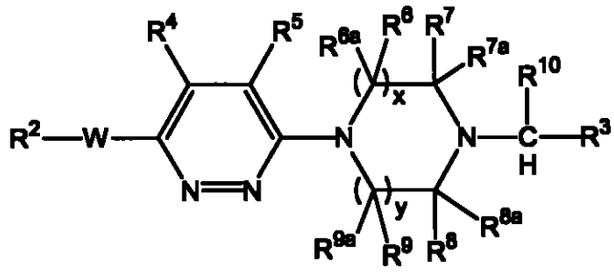
R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

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 compuestos de la fórmula (Va):



(Va)

donde:

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

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi y hidroxi;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, hidroxialquilo C_7-C_{12}, hidroxialquenilo C_2-C_{12}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_{13}-C_{19}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo 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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

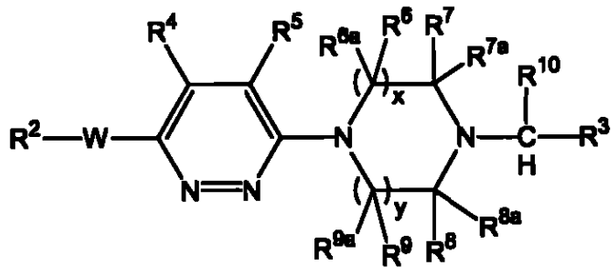
R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

siempre que R^2 no sea pirazinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo o imidazolilo;

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 compuestos de la fórmula (Vb):



(Vb)

donde:

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

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y C_{12}heteroarilalquilo C_3-;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, hidroxialquilo C_2-C_{12}, hidroxialquenilo C_2-C_{12}, alcoxi C_1-C_{12} o alcoxialquilo C_2-C_{12}

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro,

cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o -N(R^{12})$_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} 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^{12} 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.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por las SCD en un mamífero, preferente un humano, donde los métodos se caracterizan 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.

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 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 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 comprenden los compuestos de la invención, como se establece anteriormente, 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 en una cantidad eficaz para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con la dislipidemia y los trastornos 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.

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

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 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 de un trastorno o afección relacionada con los niveles en el suero de lípidos tales como triglicéridos, VLDL, HDL, LDL y/o el colesterol total.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

Ciertos grupos químicos nombrados en este documento son seguidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran presentes en el grupo químico. Por ejemplo, alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, que se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} 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:

"Metoxi" se refiere al radical $-OCH_3$.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

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

"Trifluorometilo" se refiere al radical $-CF_3$.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyentes =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, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (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 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t este 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.

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

"Alquilo C_1-C_6" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a seis átomos de carbono. El radical alquilo C_1-C_6 puede estar

opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

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

"Alquilo C_2-C_6" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de dos a seis átomos de carbono. El radical alquilo C_2-C_6 puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo C_3-C_6" se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de tres a seis átomos de carbono. El radical alquilo C_3-C_6 puede estar opcionalmente sustituido como se define para un grupo alquilo.

"Alquilo C_3-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.

"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.

"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 puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, 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 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es de 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y each R^{16} is alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

"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 opcionalmente sustituido como se defina 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 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 mólecula a un grupo radical, consiste 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 alquenileno 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.

"Puente alquileno" 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 alquileno puede unir dos carbonos cualesquiera dentro de la estructura de anillos.

"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_8" 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_8 puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

"Alcoxi C_1-C_{12}" se refiere a un alcoxi radical 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.

"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_a donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en 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.

"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.

"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.

"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.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-S(O)_2R_a$ donde R_a es an 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.

"Arilo" se refiere a un sistema monocíclico o policíclico de anillos de hidrocarburos aromáticos que consiste solamente de 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 arilo incluyen, entre otros, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se indique lo contrario en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar" (tal como en "aralquilo") tiene el fin de incluir radicales arilo 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, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}$-OR^{14}, $-R^{15}$-$OC(O)$-R^{14}, $-R^{15}$-$N(R^{14})_2$, $-R^{15}$-$C(O)R^{14}$, $-R^{15}$-$C(O)OR^{14}$, $-R^{15}$-$C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}$-$N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}$-$N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}$-$N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (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, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; 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.

"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 arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo. 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 arilo del radical aralquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo C_7-C_{12}, 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 arilo del radical C_{13}-C_{19} puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo arilo. 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 $-R_cR_b$ 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.

"Ariloxi" 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 ariloxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente.

"Aril-alquilo C_1-C_6" se refiere a un radical de la fórmula $-R_h$-R_i donde R_h 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, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}$-OR^{14}, $-R^{15}$-$OC(O)$-R^{14}, $-R^{15}$-$N(R^{14})_2$, $-R^{15}$-$C(O)R^{14}$, $-R^{15}$-$C(O)OR^{14}$, $-R^{15}$-$C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}$-$N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}$-$N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}$-$N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (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, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; 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.

"Cicloalquilo C_3-C_8" se refiere a un radical cicloalquilo como se definió anteriormente tiene de tres a seis átomos de carbono. El radical cicloalquilo C_3-C_8 puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo.

"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 sustituido como se define anteriormente para un grupo

cicloalquilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_d$ donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical 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 C_4-C_{12}" se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se definió anteriormente que tiene de cuatro a 12 átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C_4-C_{12} 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 part 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, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 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, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$,

$-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (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, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde ninguno de los sustituyentes anteriores está sustituido.

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

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

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

"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 systemas 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 heteroarilos incluyen, entre otros, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, bencindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo. A menos que se indique lo contrario 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, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (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, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} is 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 $-R_aR_f$ donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se 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 $-R_dR_f$ donde R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte cicloalquilo del radical heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se 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 $-R_bR_f$ donde R_b es un radical alquenilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilloalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquenilo del radical heteroarilloalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

"Hidroxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a$-OH donde R_a es un alquilo radical como se definió anteriormente. El grupo hidroxi puede estar unido al radical alquilo

en cualquier carbono del radical alquilo. La parte alquilo del grupo hidroxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo.

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

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

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

"Hidroxialquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_c-OH donde R_c es un radical alquenilo como se definió anteriormente. El grupo hidroxi puede estar unido al radical alquenilo en cualquier carbono del radical alquenilo. La parte alquenilo del grupo hidroxialquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquenilo.

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

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

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

"Trihaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo. La parte alquilo del radical trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define anteriormente para un grupo alquilo grupo.

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

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

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

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

"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 cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se definió anteriormente. Cada cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo cicloalquilo. Cada arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo arilo. Cada heterociclilo puede estar 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.

Por "prodrogas" se tiene el propósito de indicar un compuesto que pueda ser convertido en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "prodroga" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Una prodroga 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 prodrogas se convierten rápidamente *in vivo* para obtener el compuesto de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. A menudo, el compuesto prodroga 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).

Se proporciona un tratamiento de las prodrogas 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.

El término "prodroga" también tiene el propósito de incluir todo vehículo covalentemente unido que libere *in vivo* el compuesto activo de la invención cuando dicha prodroga se administra a un mamífero. Las prodrogas 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 prodrogas incluyen compuestos de la invención donde un grupo hidroxi, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando la prodroga del compuesto de la invención se administra a un mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxi, amino o mercapto libres, respectivamente. Ejemplos de prodrogas incluyen, entre otros, los derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol o amino de los compuestos de la invención y similares.

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.

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 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 y 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 forman 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, algínico, ascórbico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, canfórico, canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, carbónico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glutárico, 2-oxo-glutárico, glicerofosfórico, glicólico, hipúrico, isobutírico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nafalen-1,5-disulfónico, naftalen-2-sulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, propiónico, 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 la resinas de amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, 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, diciclohexilamina, 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 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 intención pueden existir como hidratos, incluyendo monohidratos, dihidratos, hemihidratos, sesquihidratos, trihidratos, tetrahidratos y 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 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 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 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, particularmente, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero no se ha sido 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.

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 afección 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 conjunto de síntomas más o menos específicos.

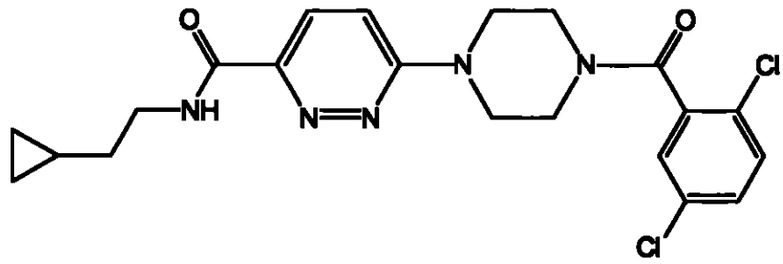
Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de una estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, 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 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 olefínicos 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 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 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.

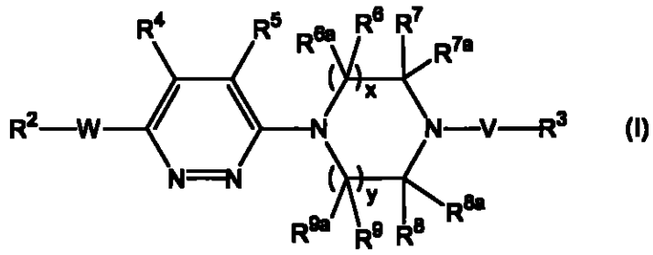
El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura utilizados en este documento emplean y se basan en las características de designación química utilizadas por la versión 7.0.1 de Chemdraw (disponibles a través deCambridgesoft Corp., Cambridge, MA). Para los nombres químicos complejos utilizados en este documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al cual se une. Por ejemplo ciclopropiletilo 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 (III), como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, donde x e y son ambos 1; A es oxígeno; W es -N(R^1)C(O)-; R^1, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9, y R^{9a} son cada uno hidrógeno; R^2 es 2-ciclopropiletilo y R^3 es 2,5-diclorofenilo, es decir, un compuesto de la fórmula siguiente:



se designa en este documento como (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-diclorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

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):



(I)

W se describe, por ejemplo, como siendo $N(R^1)C(O)$-, $-C(O)N(R^1)$- 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, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; W se selecciona de $-C(O)N(R^1)$- y $-N(R^1)C(O)$-; cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_7-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_{13}-C_{18}, heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12}; cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, alcoxi C_3-C_{12}, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_5-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12}; cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, trihaloalquilo C_1-C_6, trihaloalcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, halo, ciano,

nitro, hidroxi, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

De este grupo de compuestos de la fórmula (II), un subgrupo de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12}; R^3 es alquilo C_3-C_{12} o alquenilo C_3-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12}; R^3 es cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, trihaloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} y R^3 es hidroxialquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12}; R^3 es alcoxi C_3-C_{12}; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12}; R^3 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo o trihaloalquilo C_1-C_6; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (II) se dirige a compuestos que se caracterizan porque W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno; R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12}; R^3 es heterociclilo C_3-C_{12} o heteroarilo C_5-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_6, trihaloalquilo C_1-C_6 o aralquilo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno o azufre; W se selecciona de $-C(O)N(R^1)-$ y $-N(R^1)C(O)-$; cada R^1 se selecciona independientemente de 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}, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12}; cada R^2 está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; o R^6 y R^{6a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

De este grupo de compuestos de la fórmula (III), un subgrupo de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno o azufre; W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3.

De este subgrupo de compuestos de la fórmula (III), un conjunto de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo; 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es alquilo C_1-C_{12} o alquenilo C_2-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ariloxi, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$; 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es hidroxialquilo C_2-C_{12} o

hidroxialquenilo C_2-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo; 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es C_7-C_{12}aralquilo, donde la parte arilo del grupo aralquilo C_7-C_{12} está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo y arilo y la parte alquilo del grupo aralquilo C_7-C_{12} está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, $-OR^{11}$ y $-OC(O)R^{11}$; 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es alcoxi C_1-C_6 o alcoxialquilo C_3-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo o cicloalquilo C_3-C_6; 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es C_1-C_{12}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$,

-C(O)N(R^{12})$_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

De este conjunto de compuestos de la fórmula (III), un subconjunto de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque el heteroarilo C_1-C_{12} se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, purinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo y piridazinilo.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque A es oxígeno; R^2 es heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, -OR^{11}, -C(O)R^{11}, -OC(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -C(O)N(R^{12})$_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Del grupo de compuestos de la fórmula (III) que se establece precedentemente, otro subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es -C(O)N(R^1)-; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3.

De este subgrupo de compuestos, un conjunto de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR^{11}, alquilo C_1-C_3, trihaloalquilo C_1-C_6 o arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo o aralquilo.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alcoxi C_1-C_6 o alcoxialquilo C_3-C_{12}, cada de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, -OR^{11}, -C(O)R^{11}, -OC(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -N(R^{12})$_2$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo y arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

Otro conjunto de este subgrupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, C_1-C_3 alquilo, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo y arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es ciclopropiletilo o ciclopropilmetilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-C(O)OR^{11}$; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y R^{11} es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es $-N(R^1)C(O)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es 2-feniletilo o 3-fenilpropilo donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro o $-OR^{11}$; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno; y R^{11} es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es $-C(O)N(R^1)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo o ciclopentiletilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es $-C(O)N(R^1)-$; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es C_1-C_6 alquilo; R^3 es fenilo

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (III) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; A es oxígeno; W es -C(O)N(R^1)-; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es 3-fenilpropilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; cada R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12}; cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, -OR^{11}, -C(O)OR^{11}, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, alcoxi C_3-C_{12}, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12}; donde cada uno de los grupos R^3 precedentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, trihaloalquilo C_1-C_6, trihaloalcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, halo, ciano, nitro, hidroxi, -N(R^{12})$_2$, -C(O)OR^{11}, -S(O)$_2$N(R^{12})$_2$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos forman un grupo oxo mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

De este grupo de compuestos de la fórmula (IV), un subgrupo de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^{11}$ o alquilo C_1-C_3; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^{11}$ o alquilo C_1-C_3; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo.

Otro subgrupo de este grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es alquilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12} o alcoxialquilo C_3-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es bencilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, otro grupo de compuestos de la fórmula (IV) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno 1; cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es pentilo; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

En otra realización de la invención, como se establece precedentemente en el Resumen de la Invención, un grupo de compuestos de la fórmula (Va) se dirige a compuestos que se caracterizan porque x e y son cada uno independientemente 1; W es $-N(R^1)C(O)-$; cada R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, hidroxialquilo C_7-C_{12}, hidroxialquenilo C_2-C_{12},

alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_{13}-C_{19}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12}; cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo; 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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12}; cada R^3 está 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$; R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3; R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3; cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

De este grupo de compuestos de la fórmula (Va), un subgrupo de compuestos se dirige a compuestos que se caracterizan porque R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6, $-OR^{11}$, C_1-C_3alquilo o arilo; 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

En los siguientes Esquemas de Reacción y Ejemplos de este documento se divulgan realizaciones específicas de los anteriormente descritos grupos, subgrupos y conjuntos de compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV) y (Va).

En una realización, los métodos de la invención se dirigen al tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por la estearoil-CoA desaturasa(SCD), especialmente la SCD humana (hSCD), preferentemente las enfermedades relacionadas con la dislipidemia y con los trastornos del metabolismo lípido, 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 lípido, 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 que se le administre el 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 estearoil-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 una 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/GmiCrl-*fa/fa*) (disponibles a través de Charles

River Laboratories (Montréal, Quebec)).

Los compuestos de esta invención son inhibidores de las 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, ateroesclerosis, 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 afección 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.

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

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 carnitina palmitoltransferasas (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 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.

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 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, calcivirus porcino, virus de la hepatitis E; CORONAVIRIDAE 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, 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 encefaliltis del Lejano Oriente transmitido por la garrapata, virus del bosque de Kyasanur, virus de la enfermedad de Louping, virus de Powassan, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus de Kumilinge, virus de Absetarov anzalova hypr, virus Ilheus, virus de la encefaliltis de Rocío, virus de Langat, pestivirus, virus de la diarrea virósica bovina, virus del cólera del cerdo, grupo Rio Bravo, grupo Tyuleniy, 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, pollovirus 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); ademas, 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 estearoill-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 satisfacerá 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 μM, preferentemente menor que 1 μM 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, preferentementes 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 µM, menor que 5 µM, menor que 2,5 µM, menor que 1 µM, 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 descripto 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 μM del compuesto ensayado, preferentemente de menos de un 40% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μM del compuesto ensayado, más preferentemente de menos de un 30% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μM del compuesto ensayado y, aún más preferentemente, de menos de un 20% de actividad remanente de la SCD a una concentración 10 μM 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 colesteril éster (CETP por sus siglas en inglés).

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 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 también puede medirse en otras fracciones lípidas 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 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 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 debe interpretarse que incluye 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 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 administración

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 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 aceptable 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 hidroxi, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores apropiados para el hidroxi incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo y similares. Los grupos protectores apropiados para el amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores apropiados para el mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores apropiados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores puede 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.

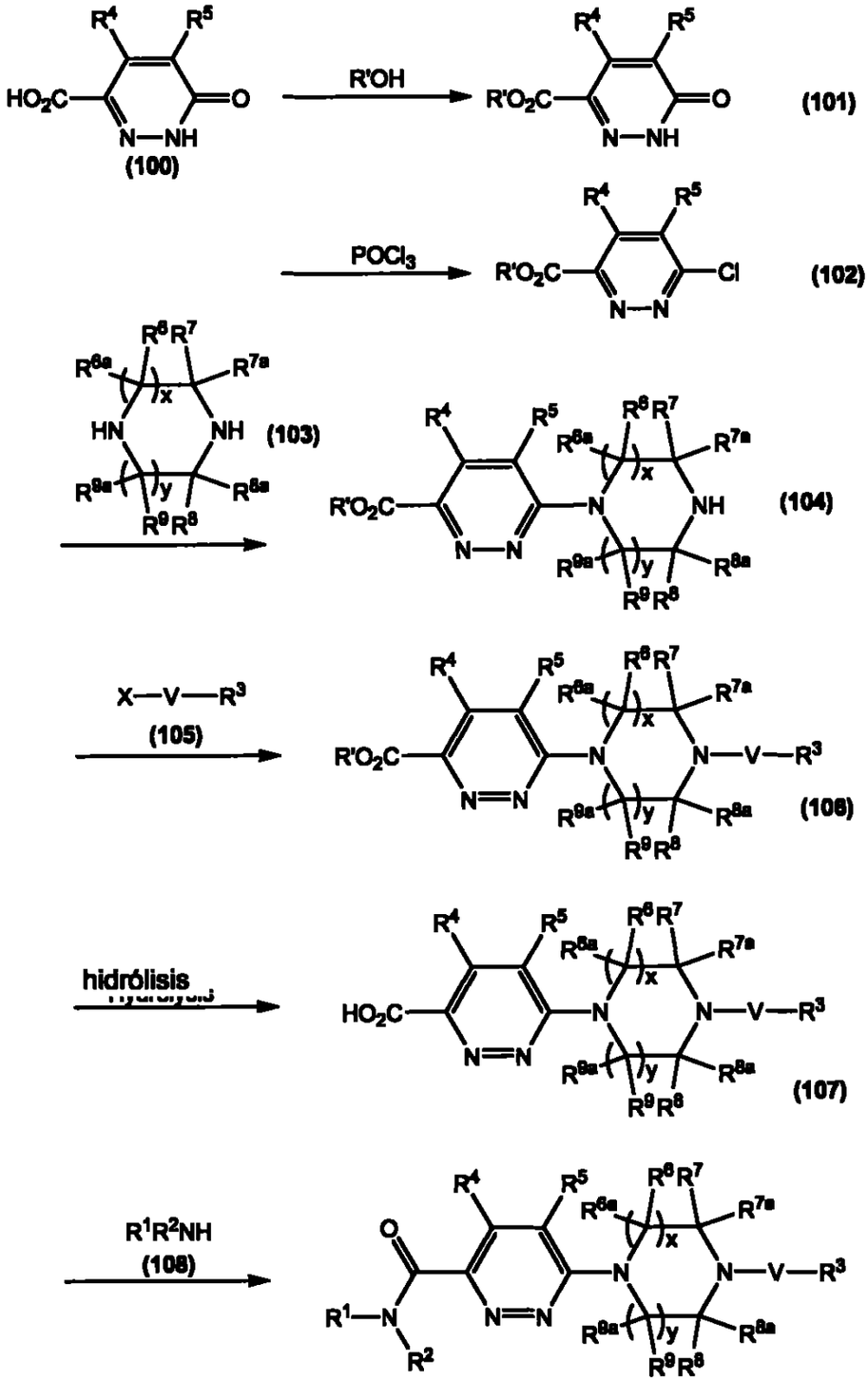
El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y Wutze, P.G.M., *Protective Grupos in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. El grupo protector puede ser también una resina polimérica tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

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 "prodrogas". Todas las prodrogas 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 esta invención donde W es -N(R¹)C(O)- pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 1.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Formula (I)

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:

Compuesto 101. Un ácido carboxílico de fórmula **(100)** puede convertirse fácilmente a un éster de fórmula **(101)** siguiendo un procedimiento estándar de la literatura conocido por las personas capacitadas en la técnica.

Compuesto 102. Una mezcla de un compuesto de fórmula **(101)** obtenido anteriormente y oxicloruro fosforoso se calienta cuidadosamente a reflujo durante 2-8 horas. Se enfría entonces la mezcla reaccionante y se quita el exceso de oxicloruro fosforoso. El residuo se vuelca entonces sobre agua helada. El precipitado obtenido se recoge por filtración, se lava con solución saturada de $NaHCO_3$ y agua, y se seca entonces para obtener el compuesto de fórmula **(102)**.

Compuesto 104. Una mezcla del compuesto de fórmula **(102)** (1 equivalente) y el compuesto de fórmula **(103)** (3 equivalentes) en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, entre otros, es mantenida a reflujo durante 1-4 horas. Se separa entonces el solvente al vacío. El residuo se disuelve en un solvente tal como diclorometano o acetato de etilo, entre otros. La solución resultante se lava con agua y salmuera y entonces se seca. La fase orgánica se concentra al vacío para obtener el compuesto de fórmula **(104)**.

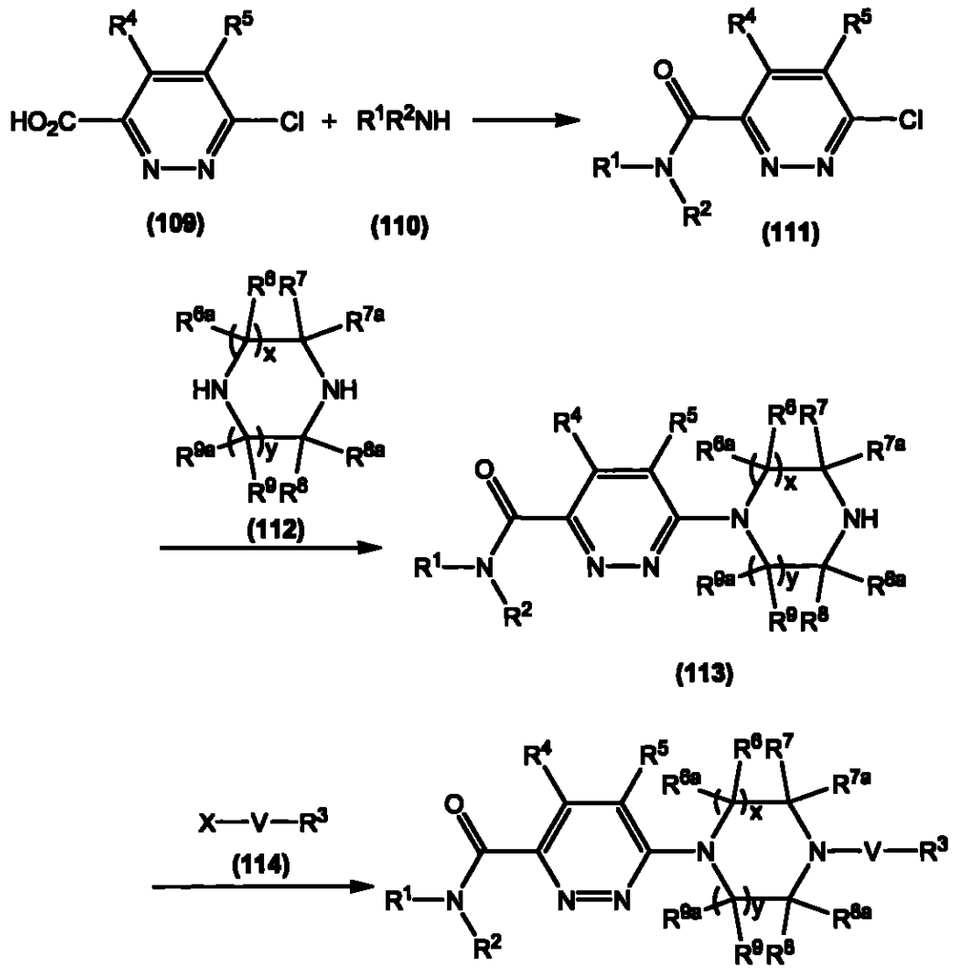
Compuesto 106. A una solución agitada de un compuesto de fórmula **(104)** (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF, entre otros, se agrega una solución de un cloruro o bromuro de la fórmula **(105)** (1 equivalente) ante la presencia de una base tal como trietilamina o una base de Hünig, entre otras, a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6-18 horas y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca y entonces se concentra al vacío para obtener el producto de fórmula **(106)** que se purifica adicionalmente por cromatografía o por cristalización.

Compuesto 107. Una solución de un compuesto de fórmula **(106)** obtenido anteriormente se disuelve en un solvente apropiado y el éster se convierte a un ácido carboxílico en condiciones estándar conocidas por las personas capacitadas en la técnica para obtener el ácido carboxílico de fórmula **(107)**.

Compuesto de fórmula (I). A una solución de un compuesto de fórmula **(107)** (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF, entre otros, se agrega una base tal como trietilamina o una base de Hünig, entre otras, (2,5 equivalentes), seguido de la adición de un agente acoplante tal como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,1 equivalentes). La mezcla resultante se agita de 15 minutos a una hora y se agrega una amina de fórmula **(108)** (1,1 equivalentes). La mezcla se agita durante 8 - 24 horas, entonces se lava con agua, se seca y se concentra al vacío. Una purificación por cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es –$N(R^1)C(O)$- pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general que se describe en el Esquema de Reacción 2.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Formula (I)

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:

Compuesto 111. A una solución de ácido 6-cloropiridazinil-3-carboxílico sustituido de fórmula **(109)** (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF, entre otros, se agrega una base tal como trietilamina o una base de Hünig (2,5 equivalentes), entre otras, seguido de la adición de un agente acoplante tal como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,1 equivalentes). La mezcla resultante se agita de 15 minutos a una hora y se agrega una amina de fórmula **(110)** (1,1 equivalentes). La mezcla se agita durante 8 - 24 horas, entonces se lava con agua, se seca y se concentra al vacío. Una purificación por cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula **(111)**.

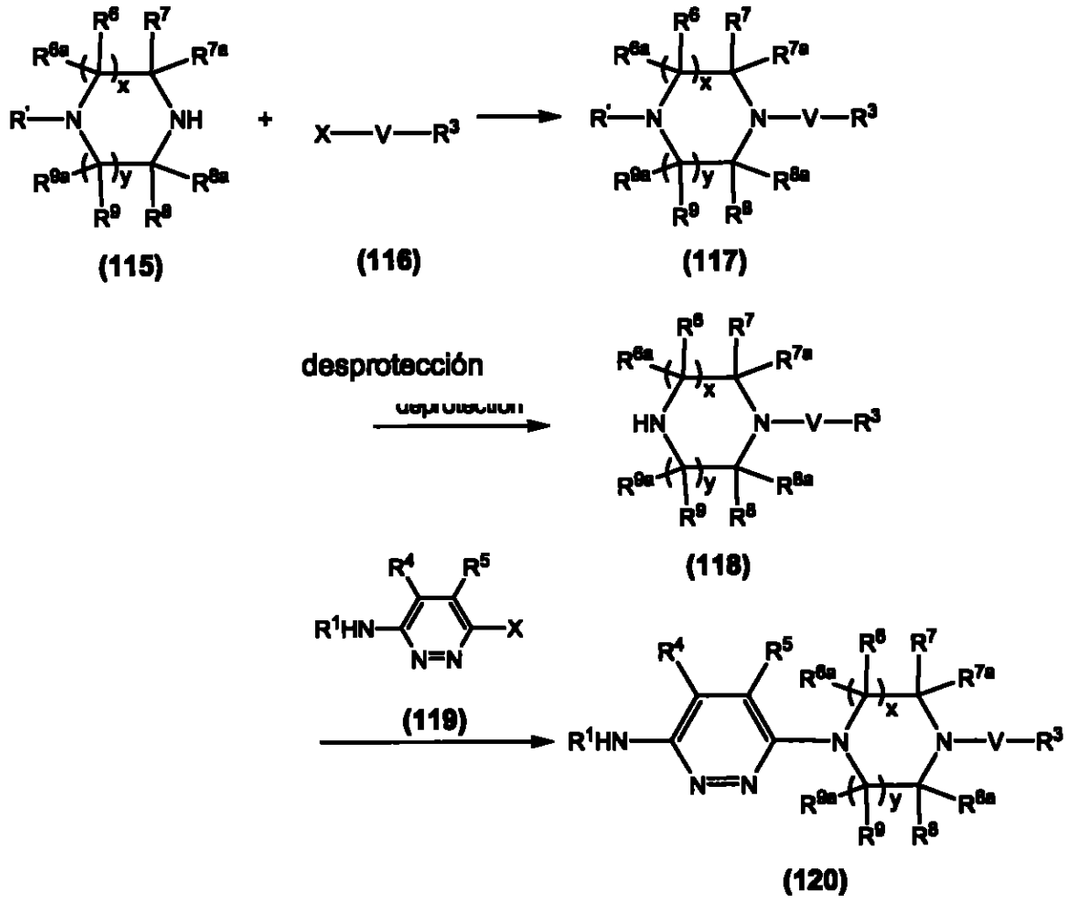
Compuesto 113. Una mezcla del compuesto de fórmula **(111)** (1 equivalente) y el compuesto de fórmula **(112)** (3 equivalente) en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, entre otros, se mantiene a reflujo durante 1-4 horas. Se separa entonces el solvente al vacío. El residuo se disuelve en un solvente tal como diclorometano o acetato de etilo, entre otros. La solución resultante se lava con agua y

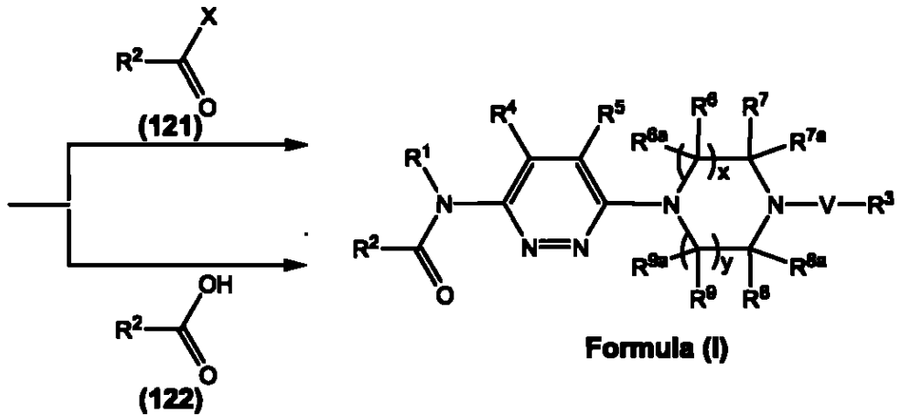
con salmuera y entonces se seca. La fase orgánica se concentra al vacío para obtener el compuesto de fórmula (113).

Compuesto de fórmula (I). A una solución agitada del compuesto de fórmula (113) (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF, entre otros, se agrega una solución de un cloruro o bromuro de la fórmula (114) (1 equivalente) ante la presencia de una base tal como trietilamina o una base de Hünig, entre otras, a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6-18 horas y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca y entonces se concentra al vacío para obtener el compuesto de fórmula (I) que es adicionalmente purificado por cromatografía o cristalización.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de esta invención donde W es -C(O)N(R^1)- pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 3.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3





Formula (I)

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:

Compuesto 117. A una solución agitada de la amina de fórmula **(115)** (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano o tolueno, entre otros, se agrega una solución de un cloruro o bromuro de fórmula **(116)** (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano o tolueno, entre otros, ante la presencia de una base tal como trietilamina o una base de Hünig, entre otras. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por un período de tiempo adecuado y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca y entonces se concentra al vacío para obtener el producto de fórmula **(117)**.

Compuesto 118. Una solución del compuesto de fórmula **(117)** obtenido anteriormente se disuelve en un solvente apropiado y el grupo protector R' se quita en condiciones estándar de desprotección tales como hidrólisis o hidrogenación para obtener la amina de fórmula **(118)**.

Compuesto 120. Una mezcla de una cloropiridazina de fórmula **(119)** (1 equivalente) y la amina de fórmula **(118)** obtenida anteriormente (1,5 equivalentes) en un solvente apropiado se calienta a reflujo durante 4 - 24 horas. A la mezcla reaccionante se agrega una solución básica tal como una solución de NaOH. La capa acuosa se extrae con un solvente orgánico tal como diclorometano o acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca y entonces se evapora a sequedad. El compuesto crudo se purifica por cromatografía en columna o cristalización para obtener el compuesto de fórmula **(120)**.

Compuesto de fórmula (I).

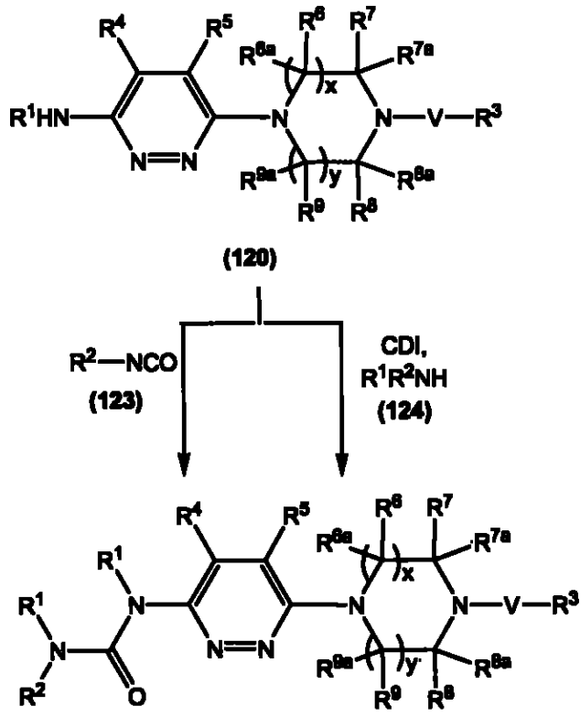
Método A. A una solución agitada del compuesto de fórmula **(120)** (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, acetonitrilo o tolueno se agrega una solución de un compuesto de fórmula **(121)** (1 equivalente) ante la presencia de una base tal como trietilamina o una base de Hünig (1 equivalente) a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 8 - 24 horas y entonces se apaga con agua. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, se seca y luego se concentra al vacío. Una

purificación adicional mediante cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (I).

Método B. A una solución de un ácido carboxílico de la fórmula **(122)** (1 equivalente) en un solvente tal como diclorometano, tolueno o THF se agrega una base tal como trietilamina o una base de Hünig (2,5 equivalente), seguido de la adición de un agente acoplante tal como (3-dimetilaminopropil)etil carbodiimida (1,1 equivalente). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a una hora y se agrega una amina de fórmula **(120)** (1,1 equivalente). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 a 24 horas, entonces se lava con agua, se seca y se concentra al vacío. Una purificación por cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) de esta invención pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 4.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Formula (IV)

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:

Compuesto de fórmula (IV):

Método C. A una solución agitada de un compuesto de fórmula de **(120)** (1 equivalente) en un solvente anhidro tal como DMF, entre otros, se agrega un isocianato de la fórmula **(123)** (3 equivalentes) y la mezcla se calienta entonces a 60 - 80° C durante 4 - 24 horas. La mezcla se concentra al vacío. Una purificación del producto crudo por

cromatografía en columna o cristalización a partir de un solvente apropiado produce el compuesto de fórmula (IV).

Método D. Se agrega lentamente un compuesto de la fórmula (120) (1 equivalente) a una solución helada de 1,1'-carbonildiimidazol (1,5 a 2,5 equivalentes) en un solvente anhidro tal como diclorometano. Se sube entonces la temperatura a la ambiente y la mezcla reaccionante se agita durante otras 2 a 8 horas. Se agrega entonces una amina de la fórmula (124) (1 equivalente) a la mezcla reaccionante which se agita a temperatura ambiente durante toda la noche bajo nitrógeno atmósfera. La mezcla reaccionante, se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se concentra y se purifica mediante cromatografía rápida (flash) en columna para obtener el compuesto de fórmula (IV).

Aunque toda persona capacitada en la técnica es capaz de preparar los compuestos de la invención de acuerdo con las técnicas generales divulgadas más arriba, en otras partes de esta especificación, por conveniencia, se proporcionan detalles más específicos de las técnicas de síntesis. Nuevamente, todos los reactivos y condiciones de reacción empleadas en las síntesis son conocidos por las personas capacitadas en la técnica y se encuentran disponibles a través de fuentes comerciales comunes.

PREPARACIÓN 1

SÍNTESIS DE 2-CICLOPROPILETILAMINA

Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (20,66 ml) a una suspensión vigorosamente agitada de hidruro aluminio y litio (764,4 mmol) en 800 ml de etiléter anhidro (40 ml) a 0° C durante un período de al menos 2 horas. La mezcla reaccionante se calentó a temperatura ambiente y agitó durante 1 hora y se agregó por goteo una solución de ciclopropilacetonitrilo (246,5 mmol) en 100 ml de etiléter anhidro. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió entonces a 0° C y se apagó cuidadosamente con hielo triturado. Se agregó una solución de 38 g de NaOH en 350 ml de agua y se decantó la capa orgánica del precipitado de hidróxido de aluminio resultante. El precipitado se lavó minuciosamente con etiléter (3 x 600 ml). Se combinaron todos los extractos etéreos, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se separó por destilación para obtener 172,5 mmol de 2-ciclopropiletilamina como un líquido incoloro (punto de ebullición: ~ 100-108 °C). Rendimiento del 70%.

PREPARACIÓN 2

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución mecánicamente agitada de 3-cloro-6-metilpiridazin (155,6 mmol) en 140 ml de ácido sulfúrico concentrado, se agregó lentamente dicromato de potasio (55,40 g) finamente pulverizado, la temperatura se mantuvo por debajo de los 50° C. Cuando se completó la adición, se continuó agitando por otras 4 horas a 50° C. Se enfrío entonces el líquido viscoso de color verde oscuro y se agregó cuidadosamente hielo triturado. La mezcla reaccionante se extrajo con acetato de etilo (6 x 400 ml). Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se concentró al vacío para obtener el ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (106,6 mmol) de color ligeramente rojizo. Este material se utilizó para la siguiente reacción sin ninguna

purificación adicional. Rendimiento del 69%. Punto de fusión: 145° C (dec). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1, 8,20, 8,05.

PREPARACIÓN 3

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (15,8 mmol) en diclorometano (95 ml) se agregó diisopropiletilamina (46,7 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (23,7 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (23,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se agregó 2-ciclopropiletilamina (20,2 mmol). Después de agitar durante 36 horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó entonces con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se separó al vacío. Una purificación mediante cromatografía en columna (30% de acetato de etilo en hexanos) produjo el compuesto del título (8,70 mmol). Rendimiento del 55%.

PREPARACIÓN 4

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se mantuvo una mezcla de monohidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (3,16 g; 20,0 mmol), dimetilformamida (0,5 ml) y cloruro de tionilo (5-7 ml) en cloroformo (70 ml) a 50-60° C durante toda la noche. La mezcla reaccionante se evaporó al vacío a sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano (70 ml) y se agregó por goteo a una mezcla de 3-metilbutilamina (30 mmol, 2,7 ml) y trietilamina (5 ml) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 30 min, se lavó secuencialmente con solución de HCl al 10%, solución saturada de $NaHCO_3$ y agua y entonces se secó sobre $MgSO_4$. El compuesto final se aisló por recristalización de éter:hexanos (5:1) (19,76 mmol). Rendimiento del: 98%.

PREPARACIÓN 5

SÍNTESIS DE [4-(6-AMINOPIRIDAZIN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL](2-TRIFLUOROMETIL-FENIL)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-trifluorometilbenzoílo (2,09 g, 10,0 mmol) como una solución en diclorometano en 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 solución saturada de NaCl, 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 próximo paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B, Una solución del compuesto obtenido anteriormente (10 mmol) en 50 ml de una 1:4 mezcla 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 solución saturada de NaCl, se

secó entonces 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 una 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 secó para obtener la sal de HCl.

C, Una mezcla de 3-amino-6-cloropiridazina (0,648 g, 5,00 mmol) y la sal de HCl obtenida anteriormente (7,5 mmol) se calentó a 150° C durante 24 horas. A la mezcla reaccionante se agregaron 10 ml de NaOH 1 N y 100 ml de diclorometano y la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía rápida (flash) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.

PREPARACIÓN 6

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

A, A una solución de 1-bencilpiperazina (4,65 g, 4,58 ml, 26,4 mmol) en diclorometano (200 ml) se agregó diisopropiletilamina (4,65 g, 6,2 ml, 36,0 mmol) seguido de cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoílo (5,43 g, 3,63 ml, 23,9 mmol) a 0° C. La solución reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se diluyó entonces con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). Luego de que el solvente se separó al vacío, se obtuvo el producto (9,81 g de rendimiento cuantitativo) como un aceite viscoso que se utilizó para el próximo paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B, El aceite viscoso se diluyó en metanol (100 ml) y se agregó Pd/C (981 mg). La mezcla se agitó bajo H_2 por 16 horas. Luego de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para obtener 6,98 g (94%) del producto.

PREPARACIÓN 7

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-PIPERAZIN-1-IL-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una mezcla de piperazina (1,48 g, 17,2 mmol) y (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (1,29 g, 5,73 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se calentó a reflujo por 16 horas. Luego de que se enfrió la mezcla reaccionante, se diluyó el material gomoso con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. Luego de la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna eluyéndose con diclorometano (100%) y luego con metanol: diclorometano (1:9) para obtener 1,18 g (75%) del producto como un sólido.

PREPARACIÓN 8

SÍNTESIS DE 2-AMINO-1-CICLOPROPILETANOL

A, A una mezcla agitada de aldehído ciclopropanocarboxílico (1,00 g, 14,3 mmol) y nitrometano (0,765 g, 14,3 mmol) en MeOH a 0° C se agregó por goteo una solución de NaOH (0,57 g) en agua. Se continuó agitando la mezcla reaccionante por 1 hora y se precipitó un sólido blanco. Se agregó por goteo ácido acético glacial (0,807 ml) a esta mezcla. La capa orgánica se extrajo con éter (3 x 7 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ para obtener 2-nitro-1-ciclopropiletanol que se utilizó para el siguiente paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B, El compuesto nitro obtenido anteriormente se disolvió en 4 ml de éter seco y entonces se agregó por goteo a un barro agitado de hidruro de aluminio y litio (0,997 g, 26,3 mmol) en éter seco (30 ml) bajo reflujo por 1 hora. El reflujo se mantuvo por 2 horas más y se agregó entonces 2-propanol (9 ml) seguido de la adición de una solución saturada de NaCl (3 ml). La mezcla se agitó por otros 20 minutos y se extrajo entonces con una mezcla de 2-propanol:éter (1:3). Se obtuvo el 2-amino-1-ciclopropiletanol después de separar los solventes y se lo utilizó para el próximo paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

PREPARACIÓN 9

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPIL-2-HIDROXIETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A la solución de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (375 mg, 2,37 mmol) en 5 ml de dioxano se agregó cloruro de tionilo (420 mg, 3,56 mmol). La mezcla se mantuvo bajo reflujo por 4 horas y el solvente se separó al vacío. Se agregó 2-amino-1-ciclopropiletanol (479 mg, 4,73 mmol) en 5 ml de dioxano al residuo y se siguió con la adición de trietilamina (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua a la mezcla y se extrajo entonces con acetato de etilo. Se separó el extracto orgánico, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Luego de separar el solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna con elución de acetato de etilo:hexano (70:30) para obtener 58 mg del producto deseado de color blanco .

PREPARACIÓN 10

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

A, Se agregó por goteo cloruro de 2-trifluorometilbenzoílo a una solución enfriada (0° C) y agitada de 1-Boc-piperazine (0,100 mol) y trietilamina (0,12 mol) en diclorometano (250 ml) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se agregó entonces agua (100 ml) a la mezcla, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera; se secó sobre Na_2SO_4 y entonces se concentró al vacío para obtener el producto en un rendimiento cuantitativo.

B, Una solución del éster *t*-butílico del ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-carboxílico obtenido anteriormente (10 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:4, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera; se secó sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentró para obtener piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona con un rendimiento del 97%.

PREPARACIÓN 11

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-PIPERAZIN-1-YLPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una solución de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (2,52 g, 11,0 mmol) y piperazina (2,83 g, 32,8 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo por 2 horas. El solvente se separó por evaporación, se disolvió el residuo en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4

anhidro y entonces se evaporó. El residuo se hizo pasar por una almohadilla de gel de sílice y se concentró para obtener la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (2,68 g, 88% de rendimiento). MS (ES+) *m/z* 278 (M+1).

PREPARACIÓN 12

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-PIPERAZIN-1-ILPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una solución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (7,8 g, 34 mmol) y piperazina (8,93 g, 103 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo por 2 horas. El solvente se separó por evaporación y el residuo se disolvió en agua (100 ml). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml) y el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para obtener la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico (8,2 g, 88%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90-7,87, 6,89, 3,78-3,50, 3,12-2,90, 1,77-1,49, 0,83-0,60, 0,51-0,36, 0,15-0,01.

PREPARACIÓN 13

SÍNTESIS DE LA [2-(3-FLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,31 g, 1,94 mmol) en diclorometano(15,5 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,73 ml, 4,19 mmol), seguido de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,1 mmol) y 1-(3-dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (0,37 ml, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó por 15 minutos, seguido de la adición de 3-fluorofenetilamina (0,28 ml, 2,1 mmol). Después de agitar durante 27 horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (4 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Una purificación por cromatografía en columna con elución por diclorometano: acetato de etilo (2:1) dio el producto como un polvo blanco (0,205 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26, 8,12, 7,67, 7,28-7,23, 6,95-6,89, 3,80-3,75, 2,95.

PREPARACIÓN 14

SÍNTESIS DEL ÁCIDO (*E*)-2-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

A, A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio(4,85 g, 22,0 mmol) en DMSO (20 ml) bajo nitrógeno at 25-30° C se agregó en porciones una dispersión de hidruro de sodio en un aceite mineral (0,88 g, 22 mmol). Luego de que se completó la liberación de hidrógeno (30 minutos), se agregó por goteo una solución de 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (3,36 g, 3 ml, 20 mmol) en DMSO (10 ml) de manera tal que la temperatura no excediera los 35° C. La mezcla resultante se agitó a 25-30° C durante 30 minutos y luego a 55-60° C durante 1 hora. La mezcla se vertió en 150 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio (4 g). La solución se extrajo con éter y el extracto etéreo se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo.

B, A una solución del producto crudo obtenido anteriormente se agregó tetrahidrofurano(75 ml), agua (38 ml) e hidróxido de litio (3,36 g, 80 mmol). La mezcla se agitó y calentó a 80° C por 5,5 horas y entonces se evaporó para separar el tetrahidrofurano. La capa acuosa se extrajo con hexanos (2 x 30 ml), se acidificó con HCl

concentrado y entonces se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4. La separación del solvente rindió el ácido 2-trifluorometilciclopropano-carboxílico (1,53 g).

PREPARACIÓN 15

SÍNTESIS DE LA PENTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A un matraz que contenía ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (375 mg, 2,37 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó cloruro de tionilo (420 mg, 0,26 ml, 3,56 mmol). La mezcla marrón se mantuvo agitándose bajo reflujo en nitrógeno durante 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se separó mediante un evaporador rotatorio. El material gomoso de color negro se diluyó con dioxano (5 ml) y la solución resultante se enfrío en un baño de hielo y agua. A la solución enfriada se agregó amilamina (410 mg, 0,55 ml, 4,74 mmol). La solución de reacción resultante de color negro se agitó a temperatura ambiente por 16 horas bajo nitrógeno. El solvente se separó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (25 ml). La solución se lavó con agua (2 x 10 ml) y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se quitó el sólido por filtración y se concentró para obtener un material gomoso que se purificó por cromatografía en columna con elución con diclorometano para obtener 310 mg (57%) del producto como un sólido incoloro con un punto de fusión de 98-101°C. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28, 8,05, 7,68, 3,51, 1,69-1,63, 0,90. MS (ES+) *m/z* 228 (M+1).

PREPARACIÓN 16

SÍNTESIS DE 3-CICLOPROPILPROPILAMINA

A. Se agregó cloruro de *p*-toluensulfonilo (7,20 g, 37,8 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 2-ciclopropiletanol (4,00 g, 46,4 mmol) en piridina (10 ml) y diclorometano (60 ml). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó entonces con éter (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua, HCl al 10%, agua y salmuera y entonces se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de separar el solvente, se obtuvo el éster 2-ciclopropiletilo del ácido toluen-4-sulfónico (8,1 g, 89%) y se lo utilizó para el paso siguiente de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B. Una mezcla del éster 2-ciclopropiletilo del ácido toluen-4-sulfónico (8,1 g, 33,7 mmol), cianuro de sodio (5,0 g, 102 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,5 g) en DMF (30 ml) se calentó a 90° C durante toda la noche. Se enfrió entonces la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluyó con éter (200 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego de separar el solvente, se obtuvo 3-ciclopropilpropionitrilo (3,2 g, 99%).

C. Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (2,73 ml) a una solución vigorosamente agitada de hidruro de aluminio y litio (3,792 g, 99,43 mmol) en 40 ml de éter a 0° C. Se entibió entonces la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó por goteo una solución de 3-ciclopropilpropionitrilo (3,085 g, 32,47 mmol) en éter (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió entonces a 0° C y, a continuación, se apagó lentamente con agua. Se agregó una solución de NaOH (2 g en 18 ml de H_2O) y se decantó la fase orgánica del

precipitado de hidróxido de aluminio resultante, el cual se lavó con éter (3 X 20 ml). Se combinaron todas las porciones etéreas, se separó el solvente por destilación y se obtuvo la 3-ciclopropilpropilamina como un líquido amarillo claro (2,01 g, 62,5%).

PREPARACIÓN 17

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-(3,5-DIMETIL-PIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,57 g, 2,52 mmol) y Bu_4NBr (0,16 g, 0,50 mmol) en dioxano (20 ml) se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-ano (DBU) (0,75 ml, 0,77 g, 5,04 mmol). La mezcla reaccionante de color marrón se calentó a reflujo por 16 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se separó al vacío. El material crudo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. Luego de filtrar, el solvente del filtrado se separó al vacío. El producto se aisló como un material gomoso de color marrón (0,72 g, 74%) que se utilizó directamente en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

PREPARACIÓN 18

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[1,4]DIAZEPAN-1-IL-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A, Una mezcla de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,15 g, 0,665 mmol), el éster *terc*-butílico del ácido [1,4]diazepan-1-carboxílico (0,133 g, 0,665 mmol) y trietilamina (0,093 ml, 0,665 mmol) se calentó a reflujo en tolueno por 18 h. El solvente se separó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (flash) en columna para obtener el producto (0,226 g, 87%) que se utilizó para el paso siguiente de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B, El producto obtenido anteriormente se disolvió en una mezcla 2:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó por 15 minutos. El solvente se separó entonces al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, se secó y se concentró para obtener la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[1,4]diazepan-1-il-piridazin-3-carboxílico.

PREPARACIÓN 19

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-CLOROPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A, A una solución de ciclobutanometanol (4,00 g, 46,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se agregó piridina (10 ml), seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfurilo (7,20 g, 37,8 mmol) a 0° C. La mezcla reaccionante se agitó por 23 h a temperatura ambiente y, entonces, se diluyó con dietiléter (350 ml) y se lavó secuencialmente con agua, solución acuosa de HCl al 1%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el producto (9,00 g, 80,7%).

B, A una solución del éster ciclobutilmetilo del ácido toluen-4-sulfónico (9,00 g, 37,5 mmol) en DMF (34 ml) se agregó cianuro de sodio (5,62 g, 114,6 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (0,56 g, 1,41 mmol). La mezcla reaccionante se agitó entre 90 y

95° C durante 6,5 h. Luego de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluyó con dietiléter (450 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión atmosférica para obtener un producto (3,50 g).

C, Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (1,71 ml, 32,6 mmol) a una solución vigorosamente agitada de hidruro de aluminio y litio (2,47 g, 65,1 mmol) en 65 ml de éter a 0 °C. La mezcla reaccionante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se le agregó por goteo una solución de ciclobutilacetonitrilo (2 g, 21,03 mmol) en 9 ml de éter. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3,5 h y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla reaccionante se enfrió a 0 °C y se apagó lentamente con agua (16 ml). Se agregó una solución de hidróxido de sodio (7,85 g) en agua (69 ml) y se decantó la fase orgánica del precipitado de hidróxido aluminio resultante, el cual se enjuagó con tres porciones de 50-ml de éter. Se combinaron todas las porciones etéreas y se separó el solvente por destilación, lo que dejó la 2-ciclobutiletilamina como un líquido incoloro (1,9 g, 91%).

D, En un matrtaz de fondo redondo de 100-ml se agregaron monohidrato de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (0,64 g, 3,6 mmol), cloroformo (14 ml), dimetilformamida (0,1 ml) y cloruro de tionilo (1,2 ml). La mezcla reaccionante se agitó a 60° C durante 16 h. La mezcla reaccionante se evaporó al vacío a sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano (13 ml) y se agregó por goteo una mezcla de ciclobutiletilamina (0,47 g, 4,74 mmol) y trietilamina (0,8 ml) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Luego de agitarse por 1 h, la mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de HCl al 10%, una solución saturada de $NaHCO_3$ y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. Una purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc (2:1)) dio el producto como un polvo blanco (0,572 g, 59%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25, 7,97, 7,65, 3,42, 2,36, 2,08, 1,91-1,59.

PREPARACIÓN 20

SÍNTESIS DE 3-CICLOBUTILPROPILAMINA

A, Una solución de trimetilfosfina en tolueno (1 M, 60 ml, 60 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno se diluyó con tolueno (30 ml) y tetrahidrofurano(30 ml). Entonces, se agregó por goteo yodoacetonitrilo (4,2 ml, 9,69 g, 58 mmol) mientras se agitaba vigorosamente, lo que causó la precipitación de un sólido incoloro. Cuando se completó la adición, se quitó el baño de hielo y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 51 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con tolueno y se secó a presión reducida. Se recristalizó de acetonitrilo (37,5 ml) para obtener el compuesto como cristales incoloros (9,89 g, rendimiento del: 70%).

B, A una mezcla de ciclobutanometanol (0,861 g, 10 mmol) y yoduro de (cianometil)-trimetilfosfonio (6,20 g, 25,5 mmol) se agregaron propionitrilo (20 ml) y diisopropiletilamina (5,5 ml, 32 mmol), y la mezcla se agitó a 97° C durante 48 h. Se agregó agua (1 ml, 55,5 mmol) y se continuó agitando a 97° C durante otras 18 h. Se agregaron agua (125 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml, 60 mmol) y la mezcla se

extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión atmosférica para obtener el producto (1,09 g).

C, Se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (3,15 ml, 60,05 mmol) a una solución vigorosamente agitada de hidruro de aluminio y litio (4,35 g, 113,8 mmol) en 114 ml de etiléter a 0° C. La mezcla reaccionante se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h, y se le agregó por goteo una solución de ciclobutilpropionitrilo (1,09 g, 10 mmol) en 15 ml de éter. La mezcla resultante se calentó a reflujo por 2 h y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla reaccionante se enfrió a 0° C y se apagó lentamente con agua (12 ml). Se agregó una solución de hidróxido de sodio (5,89 g) en agua (52 ml) y se decantó la fase orgánica del precipitado de hidróxido de aluminio resultante, el cual se enjuagó con tres porciones de 50 ml de éter. Se combinaron todas las porciones etéreas y se separó el solvente por destilación para obtener 0,36 g (32%) de 2-ciclobutilpropilamina como un líquido incoloro.

PREPARACIÓN 21

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-PIPERAZIN-1-ILPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-ciclobutiletil)-amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (1,2 g, 5,00 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agregó piperazina (1,29 g, 15,00 mmol). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo sólido se tomó en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se combinaron los extractos en acetato de etilo, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,14 g, 78,4% de rendimiento).

PREPARACIÓN 22

SÍNTESIS DE 2,2-(DIMETILCICLOPROPIL)METILAMINA

Se agregó hidruro de aluminio y litio (7,77 g, 0,194 mmol) a una solución de 2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (10,0 g, 88,3 mmol) en THF (200 ml) a 0° C. La mezcla reaccionante se calentó a reflujo durante 5 h, se enfrió entonces a 0° C, se apagó con agua y se extrajo con dietiléter. La capa combinada de éter se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se destiló para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 36% (3,2 g). Punto de ebullición: 94-96° C. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,68-2,53, 1,13, 1,03, 1,00, 0,70-0,61, 0,38-0,34, -0,02 - -0,05.

PREPARACIÓN 23

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A, A una solución de monohidrato del ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (5,00 g, 31,6 mmol) en metanol se agregó cloruro de tionilo (0,36 ml, 0,59 g, 4,94 mmol). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo a 80° C por 16 h. El producto cristalizó luego de que la mezcla reaccionante se enfrió a temperatura ambiente. Se recogieron los cristales y se lavaron con metanol y el licor madre se concentró y nuevamente se cristalizó. La cantidad total de producto aislado fue de 4,954 g (100% de

rendimiento).

B, Una mezcla del éster metílico del ácido 6-hidroxipiridazin-3-carboxílico obtenido anteriormente y oxicloruro fosforoso se calentó cuidadosamente a la temperatura de reflujo y fue mantenida a la misma por 2,5 h. Se enfrió entonces la mezcla reaccionante y se la evaporó al vacío para quitar el exceso de cloruro de fosforilo y se virtió entonces el residuo en agua helada. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y agua y se secó bajo vacío para obtener el producto como un sólido amarillo (4,359 g, 79% de rendimiento).

C, Una solución del éster metílico del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico obtenido anteriormente (4,359 g, 25,3 mmol) en dioxano (145 ml) se trató con la sal del ácido clorhídrico de la 1-(2-trifluorometil-benzoil)piperazina (7,80 g, 26,5 mmol) ante la presencia de K_2CO_3 (10,14 g, 73,4 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (0,071g, 0,192 mmol). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo por 24 h y se evaporó para separar el dioxano. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto deseado (8,666 g, 87% de rendimiento).

D, A una solución del éster metílico del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (4,436 g, 11,25 mmol) en tetrahidrofurano(50 ml) y agua (25 ml) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (2,30 g, 54,81 mmol). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 23 h y se ajustó el pH de la solución a ~3 con ácido clorhídrico concentrado (5,3 ml) a 0° C. La mezcla se concentró. Se agregó acetato de etilo (100 ml) al residuo y se precipitó el producto. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (3,60 g). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener la segunda porción del compuesto del título (0,463 g). La cantidad total del producto fue de 4,063 g (95% de rendimiento).

PREPARACIÓN 24

SÍNTESIS DE LA PENT-4-ENILAMIDA DEL ÁCIDO 6-PIPERAZIN-1-ILPIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A, A una solución de 4-penten-1-ol (4,8 ml, 4,00 g, 46,4 mmol) en diclorometano (60 ml) se agregó piridina (10 ml), seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfurilo (7,2 g, 37,8 mmol) a 0 °C. La mezcla reaccionante se agitó por 21 h a temperatura ambiente. Se diluyó entonces la mezcla reaccionante con dietiléter (350 ml), se lavó secuencialmente con agua, HCl al 1%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto, con un rendimiento del 93% (8,48 g), que se utilizó en el paso siguiente de la reacción sin ninguna purificación adicional.

B, A una solución del tolueno-4-sulfonato de pent-4-enilo obtenido anteriormente (3,42 g, 14,3 mmol) en THF (55 ml) se agregó hidróxido de amonio (contenido de amoníaco: 28,0-30,0%) (100 ml, 1532,6 mmol). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 5 días y se extrajo luego con dietiléter. La solución de éter combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se destiló

a 50° C para obtener una solución de pent-4-enilamina en THF, que se utilizó para el próximo paso de la reacción sin ninguna purificación adicional.

C. Se agregaron monohidrato del ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (1,60 g, 10,1 mmol), cloroformo (36 ml), dimetilformamida (0,25 ml) y cloruro de tionilo (3,05 ml) a un matraz de fondo redondo de 100-ml. La mezcla reaccionante se agitó a 69° C por 43 h y entonces se evaporó a sequedad. El residuo sólido se disolvió en diclorometano y la solución se agregó por goteo a la mezcla de pent-4-enilamina en THF preparada anteriormente y trietilamina a temperatura ambiente. Luego de agitar por 1 h, la mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl al 10%, $NaHCO_3$ saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. Una purificación por cromatografía en columna dio el producto como un polvo blanco (1,08 g, 61,6% de rendimiento).

D. A una solución de la pent-4-enilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico sintetizada anteriormente (1,08 g, 4,79 mmol) en acetonitrilo (39 ml) se agregó piperazina (1,25 g, 14,5 mmol). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo durante toda la noche (se determinó que la reacción se había completado mediante cromatografía de capa fina, TLC por sus siglas en inglés). La mezcla se evaporó y el residuo sólido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa combinada de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,169 g, 88,6% de rendimiento).

La síntesis de los compuestos de esta invención se ilustra mediante, entre otros, los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

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

A una solución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona (0,226 g, 0,645 mmol) en tetrahidrofurano(10,0 ml) se agregó ácido 4-metilpentanoico (0,500 g, 4,30 mmol) seguido de (3-dimetilaminopropil)-etil carbodiimida (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se concentró y el residuo se disolvió nuevamente en una pequeña cantidad de acetato de etilo. El sólido, que precipitó por la adición de hexano, se separó por filtrado y se secó al vacío para obtener el producto del título (0,070 g) como un sólido blanco con un rendimiento del 24%. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15, 8,36, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,05, 4,03-3,98, 3,93-3,89, 3,69-3,62, 3,55-3,53, 3,33-3,31, 2,51, 1,63-1,61, 0,91.

EJEMPLO 1.1

4-FENIL-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}BUTIRAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar el ácido 4-fenilbutírico en lugar del ácido 4-metilpentanoico para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se

obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (9% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13, 8,36, 7,74, 7,62, 7,56, 7,36, 7,28-7,25, 7,19-7,16, 7,05, 4,03-3,98, 3,93-3,88, 3,69-3,60, 3,54-3,52, 3,33-3,31, 2,70, 2,52, 2,06.

EJEMPLO 1.2.

4-(4-METHOXIFENIL)-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}BUTIRAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar el ácido 4-(4-methoxifenil)butírico en lugar del ácido 4-metilpentanoico para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (20% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14, 8,29, 7,67, 7,55, 7,49, 7,30, 7,01, 6,98, 6,73, 3,95-3,91, 3,86-3,81, 3,70, 3,61-3,55, 3,48-3,45, 3,26-3,24, 2,57, 2,45, 1,96.

EJEMPLO 2

SÍNTESIS DE 2-BENCILOXI-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA

A una solución agitada del [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il]-(2-trifluorometilfenil)metanona (1,30 g, 3,7 mmol) en diclorometano (60 ml) se agregó diisopropiletilamina (1,5 g), seguido de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,1 g) y *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2 ml). La mezcla resultante se agitó por 15 minutos y entonces se agregó ácido benciloxiacético (1,2 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante durante 2 horas, se lavó con HCl al 10%, NaOH 1 N y agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener la amida final como un aceite amarillo oscuro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:MeOH = 98:2) lo que proporcionó 1,64 g del compuesto final puro como un sólido blanco con un rendimiento del 89%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12, 8,29, 7,72, 7,63-7,49, 7,35-7,33, 6,99, 4,65, 4,10, 4,05-3,83, 3,66-3,54, 3,33-3,29. MS (ES+) *m/z* 500,2 (M+1).

EJEMPLO 2.1

4-CICLOHEXIL-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}BUTIRAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4-ciclohexilbutírico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (18% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04, 8,32, 7,68, 7,56, 7,49, 7,30, 7,04-7,00, 3,99-3,23, 2,40, 1,89-1,83, 1,69-0,84.

EJEMPLO 2.2

2-ETHOXI-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}-ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido etoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se

obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (67% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18, 8,35, 7,75, 7,63, 7,56, 7,37, 7,04, 4,08, 4,04-3,88, 3,70-3,64, 3,60-3,58, 3,35-3,33, 1,31. MS (ES+) *m/z* 438,4 (M+1).

EJEMPLO 2.3

2-CICLOPROPILMETHOXI-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido ciclopropilmetoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (41% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17, 8,32, 7,72, 7,61, 7,54, 7,35, 4,10, 4,01-3,88, 3,69-3,61, 3,57-3,55, 3,43, 3,33-3,30, 1,14-1,08, 0,61-0,57, 0,27-0,24. MS (ES+) *m/z* 464,5 (M+1).

EJEMPLO 2.4

2-(2-METOXIETOXI)-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido (2-metoxietoxi)acético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (72% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,53, 8,34, 7,74, 7,63, 7,56, 7,34, 7,02, 4,16, 4,04-3,89, 3,80-3,77, 3,69-3,65, 3,63-3,61, 3,59-3,56, 3,46, 3,34-3,32. MS (ES+) *m/z* 468,3 (M+1).

EJEMPLO 2.5

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 2,2,3,3-TETRAMETILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77, 8,28, 7,72, 7,60, 7,53, 7,34, 6,99, 4,01-3,85, 3,63-3,60, 3,52-3,45, 3,31-3,27, 1,78-1,74, 1,28, 1,20. MS (ES+) *m/z* 476,3 (M+1).

EJEMPLO 2.6

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO CICLOPROPANECARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (32% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,07, 8,40, 7,72, 7,61, 7,53, 7,34, 7,03, 4,02-3,82, 3,67-3,55, 3,49-3,46, 3,30-3,27, 2,09-2,01, 1,09-1,04, 0,88-0,82. MS (ES+) *m/z* 420,2 (M+1).

EJEMPLO 2.7

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 1-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (16% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62, 8,18, 7,74, 7,63, 7,56, 7,34, 7,01, 4,03-3,89, 3,71-3,62, 3,60-3,58, 3,34-3,32, 1,54-1,52, 1,39-1,36. MS (ES+) *m/z* 487,9 (M+1).

EJEMPLO 2.8

N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}-2-(3,3,3-TRIFLUOROPROPOXI)ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido (3,3,3-trifluoropropoxi)acético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03, 8,32, 7,75, 7,63, 7,56, 7,37, 7,03, 4,13, 4,03-3,98, 3,94-3,89, 3,84, 3,71-3,63, 3,60-3,58, 3,35-3,32, 2,56-2,48. MS (ES+) *m/z* 506,5 (M+1).

EJEMPLO 2.9

3-METOXI-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}PROPIONAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3-metoxipropiónico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (11% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,44, 8,31, 7,74, 7,63, 7,55, 7,36, 7,02, 4,02-3,98, 3,94-3,89, 3,73, 3,70-3,61, 3,57-3,54, 3,43, 3,33-3,31, 2,73. MS (ES+) *m/z* 438,1 (M+1).

EJEMPLO 2.10

3-FENOXI-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}PROPIONAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3-fenoxipropiónico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (52% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,08, 8,40, 7,74, 7,61, 7,55, 7,34, 7,26-7,22, 7,05, 6,93, 6,88, 4,34, 4,01-3,96, 3,92-3,86, 3,68-3,60, 3,55-3,53, 3,29-3,27, 3,08. MS (ES+) *m/z* 500,3 (M+1).

EJEMPLO 2.11

3-(4-FLUOROFENIL)-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL] PIRIDAZIN-3-IL}PROPIONAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios

necesarios para utilizar ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,33, 8,40, 7,78, 7,67, 7,60, 7,36, 7,14, 7,08, 6,85, 3,90, 3,51, 3,20, 3,02, 2,92. MS (ES+) *m/z* 502,7 (M+1).

EJEMPLO 2.12

2-BUTOXI-N-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido butoxiacético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (40,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19, 8,35, 7,72, 7,55, 7,33, 7,03, 4,05, 3,94, 3,60, 3,31, 1,64, 1,43, 0,93. MS (ES+) *m/z* 465,6 (M+1).

EJEMPLO 2.13

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

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-amino-3-metilbutírico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona y entonces tratar con HCl, se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,53, 8,50, 8,12, 7,84, 7,76, 7,68, 7,62, 7,54, 3,90, 3,36, 3,25, 2,20, 0,98. MS (ES+) *m/z* 451,2 (M+1).

EJEMPLO 2.14

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 5-[1,2]DITIOLAN-3-IL-PENTANOICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido lipoico en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 8%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,11, 8,37, 7,72, 7,61, 7,53, 7,35, 7,04, 4,08-3,84, 3,70-3,57, 3,56-3,46, 3,33-3,30, 3,17-3,02, 2,59, 2,39, 1,84, 1,78-1,56, 1,51-1,37. ^{13}C RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 172,52, 167,57, 157,94, 150,00, 134,42, 132,38, 129,45, 127,79, 127,29, 127,14, 126,93, 126,88, 126,82, 121,92, 116,27, 56,34, 46,47, 45,65, 45,33, 41,25, 40,26, 38,49, 37,05, 34,74, 28,85, 25,14. MS (ES+) *m/z* 540,1 (M+1).

EJEMPLO 2.15

2-(2-CICLOPROPILETOXI)-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 5-(2-ciclopropiletoxi)acético en lugar de ácido benciloxiacético para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco

(0,056 g, 41% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15, 8,32, 7,73-7,7, 7,61-7,53, 7,35-7,33, 7,0, 4,07, 3,97-3,89, 3,64, 3,57-3,54, 3,32-3,29, 1,57-1,51, 0,85-0,75, 0,52-0,48, 0,09-0,07. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 167,5, 158,3, 148,3, 134,4, 132,3, 129,3, 127,7, 127,5, 127,2, 127,1, 126,8, 126,7, 126,3, 125,4, 121,8, 120,9, 115,5, 72,2, 70,2, 46,4, 45,5, 45,1, 41,2, 34,5, 7,8, 4,2. MS (ES+) *m/z* 478,3 (M+1).

EJEMPLO 3

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(ISOXAZOL-5-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución agitada de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (277 mg, 1 mmol) en diclorometano (15 ml) se agregó cloruro de isoxazol-5-carbonilo (1,0 mmol) como una solución en diclorometano en presencia de trietilamina (0,4 ml) a temperatura ambiente. Luego de 1 hora, se evaporó la mezcla y el residuo fue tratado en una columna cromatográfica. El producto final se aisló como un sólido (0,107 g, rendimiento del 29%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34, 8,05, 7,83, 7,00, 6,86, 3,90-3,84, 3,51-3,45, 1,75-1,62, 1,53-1,46, 0,92. MS (ES+) *m/z* 373,3 (M+1).

EJEMPLO 3.1

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-METIL-5-TRIFLUOROMETIL-1*H*-PIRAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 1-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (47% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,82, 7,54, 6,99, 3,97, 3,90-3,54, 3,51-3,44, 1,75-1,62, 1,53-1,46, 0,92. MS (ES+) *m/z* 454,3 (M+1).

EJEMPLO 3.2

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-METILPIPERAZINE-1-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (79% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01, 7,83, 6,96, 3,77-3,73, 3,51-3,44, 3,42-3,38, 3,36-3,33, 2,44-2,41, 2,31, 1,75-1,62, 1,48, 0,92. MS (ES+) *m/z* 404,4 (M+1).

EJEMPLO 3.3

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-(4-BENZOILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de benzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (92% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,97, 7,44, 6,98, 3,99-3,62, 3,55, 1,50, 0,80-0,66, 0,48-0,42, 0,11-0,06. MS (ES+) *m/z* 380,2 (M+1).

EJEMPLO 3.4

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-ETILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-etilbutirilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (71% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 8,00, 7,00, 3,86-3,90, 3,76, 3,68, 3,57, 2,57, 1,70, 1,50-1,55, 0,90, 0,45, 0,10. MS (ES+) *m/z* 374 (M+1).

EJEMPLO 3.5

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-(4-CICLOHEXANOCARBONILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de isoxazol-5-carbonilo cloruro de para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06, 7,99, 6,99, 3,88, 3,79, 3,68, 3,56, 2,50, 1,67-1,84, 1,48-1,60, 1,24-1,34, 0,76, 0,47, 0,10. MS (ES+) *m/z* 386 (M+1).

EJEMPLO 3.6

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETOXIBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-trifluorometoxibenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (83% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06, 7,85, 7,53-7,32, 7,01, 4,12-3,36, 1,75-1,66, 1,54-1,48, 0,98. MS (ES+) *m/z* 466,2 (M+1).

EJEMPLO 3.7

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (80%). p.f. 148-151° C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06, 7,85, 7,67, 7,54-7,50, 7,35, 7,01, 4,05-3,34, 1,73-1,46, 0,98. MS (ES+) *m/z* 484,3 (M+1).

EJEMPLO 3.8

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-

piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (92%). p.f. 95-98° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,96, 7,74, 7,65-7,52, 7,35, 6,99, 4,08-3,22, 1,55-1,46, 0,80-0,67, 0,48-0,42, 0,10-0,07. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,4, 134,2, 132,3, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9, 121,8, 118,2, 112,5, 46,3, 44,5, 44,4, 41,2, 39,6, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 448,2 (M+1).

EJEMPLO 3.9

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLORO-5-FLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). p.f. 194-196° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,96, 7,41-7,37, 7,11-7,03, 7,00, 4,07-3,34, 1,55-1,46, 0,79-0,68, 0,48-0,42, 0,11-0,06. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,7, 163,0, 160,0, 159,7, 145,5, 136,7, 131,5, 127,1, 125,3, 117,8, 115,2, 112,5, 46,0, 44,8, 44,6, 41,2, 39,6, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 432,2 (M+1).

EJEMPLO 3.10

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3,3,3-TRIFLUORO-2-METIL-2-TRIFLUOROMETILPROPIONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de (3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (35% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02, 7,96, 6,80, 3,91-3,75, 3,58, 1,58-1,48, 0,78-0,63, 0,48-0,43, 0,11-0,04. MS (ES+) *m/z* 468,2 (M+1).

EJEMPLO 3.11

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,2-DIMETILPROPIONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,2-dimetilpropionilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (64% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 8,01, 6,98, 3,86-3,73, 3,57, 1,57-1,48, 0,79-0,70, 0,52-0,45, 0,16-0,12. MS (ES+) *m/z* 360,0 (M+1).

EJEMPLO 3.12

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). p.f. 164-166° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,96, 7,69, 7,54, 7,02,

4,07-3,35, 1,52, 0,79-0,68, 0,48-0,43, 0,14-0,08. MS (ES+) *m/z* 482,1 (M+1).

EJEMPLO 3.13

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (65% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,98, 7,74, 7,27-7,24, 7,09-7,06, 7,00, 4,08-3,96, 3,94-3,68, 3,55, 3,36, 1,50, 0,79-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,09.

EJEMPLO 3.14

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,6-difluorobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (44% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 8,07-7,99, 7,44-7,38, 7,02-6,96, 4,0-3,99, 3,86-3,83, 3,58-3,50, 3,39-3,38, 1,52, 1,15-1,10, 0,77-0,74, 0,49-0,45, 0,11-0,08.

EJEMPLO 3.15

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(PIRROLIDIN-1-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de pirrolidin-1-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (54% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,98, 6,99, 3,79, 3,56, 3,47-3,45, 3,40, 1,87-1,85, 1,52, 0,80-0,72, 0,48-0,46, 0,10-0,09.

EJEMPLO 3.16

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-BIS-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,5-bis-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08, 7,99, 7,92-7,9, 7,85-7,84, 7,65, 7,02, 4,13-4,08, 3,95-3,71, 3,57-3,55, 3,38-3,36, 1,57-1,44, 0,8-0,7, 0,48-0,46, 0,16-0,08.

EJEMPLO 3.17

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,4-BIS-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,4-bis-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de

isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (29% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08, 8,02-7,98, 7,91, 7,54, 7,03, 3,97-3,86, 3,85-3,72, 3,57, 3,36, 1,52, 0,77-0,74, 0,49-0,46, 0,12-0,09.

EJEMPLO 3.18

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,5-difluorobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (53% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08, 8,0, 7,17-7,11, 7,03, 4,02-3,92, 3,85-3,83, 3,59-3,5, 1,52, 0,74-0,69, 0,46-0,40, 0,09-0,04.

EJEMPLO 3.19

(3-CICLOPROPILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-ciclopopilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (28% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,89, 7,76, 7,28-7,24, 7,10-7,08, 7,02, 4,06-4,03, 3,90-3,86, 3,82-3,72, 3,51, 3,37, 1,76-1,70, 1,30, 0,70-0,67, 0,44-0,40, 0,03-0,003.

EJEMPLO 3.20

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLORO-4-TRIFLUOROMETILPIRIMIDIN-5-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilpirimidin-5-carbonilo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (35% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77, 8,08, 7,97, 7,01, 4,06-3,68, 3,55, 3,39, 1,50, 0,76-0,71, 0,48-0,42, 0,10-0,05.

EJEMPLO 3.21

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-FLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-fluorobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (20,3% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,98, 7,47-7,40, 7,26-7,21, 7,15-7,09, 6,99, 3,95-3,78, 3,58-3,5, 1,54-1,47, 0,78-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05.

EJEMPLO 3.22

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 3-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (31% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,97, 7,65-7,59, 7,29, 7,12, 6,99, 4,05-3,99, 3,89-3,72, 3,54, 3,35, 1,50, 0,76-0,71, 0,48-0,42, 0,10-0,05.

EJEMPLO 3.23

(3-CICLOPROPILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (49% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,87, 7,45-7,3, 6,99, 4,09-3,98, 3,89-3,67, 3,49, 3,33, 1,75-1,66, 1,28, 0,69-0,62, 0,43-0,37, 0,04-0,03.

EJEMPLO 3.24

(3-CICLOPROPILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (73% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,86, 7,68-7,65, 7,53-7,5, 7,35, 6,99, 4,05-3,99, 3,89-3,67, 3,52-3,46, 3,37-3,34, 1,75-1,6, 1,31-1,24, 0,71-0,62, 0,43-0,37, 0,02-0,03. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,9, 162,9, 159,9, 145,4, 138,8, 135,93, 135,9, 129,7, 128,6, 128,4, 121,4, 112,6, 46,3, 44,5, 44,3, 41,3, 39,2, 31,9, 29,5, 10,5, 4,4. MS (ES+) *m/z* 496,3 (M+1).

EJEMPLO 3.25

(4-METILPENTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (4-metilpentil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (10% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,86, 7,75-7,71, 7,26-7,22, 7,08-7,04, 6,98, 4,10-3,98, 3,90-3,70, 3,46-3,40, 3,36-3,33, 1,61-1,50, 1,28-1,20, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,0, 162,9, 162,6, 159,9, 145,5, 136,8, 129,7, 127,6, 127,7, 127,2, 125,1, 123,3, 121,4, 116,8, 116,5, 114,9, 114,6, 113,9, 112,5, 46,3, 44,5, 44,3, 41,3, 39,7, 36,0, 27,8, 27,4, 22,5. MS (ES+) *m/z* 482,4 (M+1).

EJEMPLO 3.26

(4-METILPENTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (4-metilpentil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (65,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,86, 7,74-7,72, 7,62-7,54, 7,36-7,34, 6,98, 4,08-3,98, 3,92-3,65, 3,47-3,4, 3,35-3,31, 1,62-1,53, 1,28-1,21, 0,86. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,5, 162,9, 159,9, 145,3, 134,2, 132,3, 129,4, 127,0, 126,7, 126,2, 125,4, 121,7, 112,5, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2, 39,6, 35,9, 27,7, 27,4, 22,4. MS (ES+) *m/z* 464,5 (M+1).

EJEMPLO 3.27

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con (2-ciclopropiletil)amida ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (83,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,97, 7,46-7,42, 7,39-7,29, 6,97, 4,07-4,01, 3,89-3,67, 3,58-3,51, 3,36-3,32, 1,53-147, 0,76-0,69, 0,48-0,42, 0,10-0,06. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,7, 163,9, 162,8, 160,6, 159,9, 145,4, 129,6, 129,5, 127,0, 119,7, 119,4, 114,8, 114,7, 114,4, 114,38, 112,5, 44,4, 44,5, 44,3, 41,3, 39,6, 34,4, 8,6, 4,1. MS (ES+) *m/z* 466,1 (M+1).

EJEMPLO 3.28

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-NITROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-nitrobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (72% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24, 8,07, 7,84, 7,76, 7,63, 7,44, 7,01, 4,12-4,26, 3,75-3,95, 3,50, 3,41, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 427 (M+1).

EJEMPLO 3.29

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-clorobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,85, 7,43-7,46, 7,31-7,40, 7,00, 4,04-4,10, 3,75-3,94, 3,34-3,52, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

EJEMPLO 3.30

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,4-DICLOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,4-diclorobenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (90% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,85, 7,47, 7,35, 7,28, 7,01, 4,02-4,09, 3,75-3,93, 3,33-3,52, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 450 (M).

EJEMPLO 3.31

ACETATO DE 2-{4-[6-(2-CICLOPROPILETILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]-PIPERAZINE-1-CARBONIL}FENILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de acetilsalicilolío en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (39% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06, 8,00, 7,00, 7,47, 7,34-7,29, 7,18, 6,98, 4,00-3,72, 3,60-3,48, 2,28, 1,52, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

EJEMPLO 3.32

(2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)benzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclobutil-etil)amida del ácido 6-piperazin-1-ylpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,81, 7,66, 7,51, 7,34, 3,86-3,66, 3,40-3,34, 2,33, 2,03, 1,86-1,57. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,0, 162,8, 159,8, 145,5, 138,9, 135,9, 129,8, 128,5, 127,5, 127,3, 125,6, 125,2, 112,7, 46,4, 44,6, 44,5, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 28,3, 18,6. MS (ES+) *m/z* 496,5 (M+1).

EJEMPLO 3.33

(2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclobutiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,83-7,71, 7,20, 7,06, 6,95, 4,01, 3,88-3,67, 3,40-3,28, 2,35, 1,89-1,57. ^{13}C RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 166,0, 162,8, 162,6, 159,9, 145,5, 137,0, 19,7, 127,2, 125,1, 121,5, 116,9, 116,6, 115,0, 114,7, 112,6, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 28,3, 18,6. MS (ES+) *m/z* 480,5 (M+1).

EJEMPLO 3.34

HEXILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)bencil lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la hexilamida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (55% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,86, 7,66, 7,51, 7,34, 7,00, 4,00, 3,86-3,66, 3,47-3,33, 1,62-1,53, 1,38-1,27, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,0, 162,9, 159,9, 145,5, 138,9, 135,9, 129,8, 128,5, 127,5, 127,2, 125,6, 125,1, 121,5, 112,7, 46,4, 44,6, 41,3, 39,5, 31,5, 29,5, 26,6, 22,6, 14,0. MS (ES+) *m/z* 498,2 (M+1).

EJEMPLO 3.35

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-[1,4]DIAZEPAN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbenzoílo en lugar de cloruro de isoxazol-5-carbonilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[1,4]diazepan-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (60 % de rendimiento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,07-7,85, 7,71-7,6, 7,23-7,08, 6,94-6,88, 6,34-6,31, 4,24-4,12, 3,98-3,73, 3,67-3,36, 3,29-3,25, 2,19-1,73, 1,53-1,46, 0,81-0,68, 0,48-0,4, 0,11-0,03. ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 167,3, 167,2, 165,7, 163,1, 162,9, 162,3, 158,9, 158,4, 144,8, 144,6, 137,1, 129,7-129,2, 127,4, 127,2, 125,0, 121,4, 116,7, 116,6, 116,4, 116,3, 114,9, 114,8, 114,6, 114,5, 111,5, 111,3, 48,8, 48,6, 47,6, 47,5, 45,8, 45,7, 44,1, 39,6, 34,5, 26,8, 25,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 480,1 (M+1).

EJEMPLO 4

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO SÍNTESIS DE 6-(4-BENCILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una mezcla de (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,113 g, 0,5 mmol), 1-benclpiperazina (90 mg, 0,5 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (27 mg, 0,084 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (152 mg, 1,0 mmol) se calentó bajo reflujo en dioxano (10 ml) durante toda la noche. Se evaporó el solvente y el residuo se trató con metanol al 2% en agua (25 ml). Se separó por filtración el precipitado sólido y se secó al vacío para obtener 138 mg (0,376 mmol) del compuesto del título con un rendimiento del 75%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98, 7,87, 7,36-7,32, 6,94, 3,76-3,74, 3,57, 3,50-3,46, 2,60-2,58, 1,74-1,68, 1,52-1,48, 0,94. MS (ES+) *m/z* 368,2 (M+1).

EJEMPLO 5

SÍNTESIS DE 1-(2-FENILCICLOPROPIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

A una solución de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona (123 mg, 0,35 mmol) en DMF (20,0 ml) se agregó (2-isocianatociclopropil)benceno (111 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a 60° C durante toda la noche. Luego de enfriar, la mezcla se vertió en agua (120 ml). El sólido blanco

precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el producto del título (162 mg) como un sólido blanco con un rendimiento del 90%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01-7,97, 7,73, 7,60, 7,55, 7,32, 7,22-7,10, 7,06, 4,00-3,95, 3,87-3,86, 3,62-3,52, 3,43-3,41, 3,25-3,22, 2,85-2,82, 2,14-2,10, 0,91-0,86. MS (ES+) *m/z* 511,2 (M+1).

EJEMPLO 5.1

3-(3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}-UREIDO)PROPIONATO DE ETILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3-isocianatopropionato de etilo en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (37% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12, 7,92, 7,74, 7,62, 7,55, 7,36, 7,11, 6,65, 3,95-3,90, 3,59, 3,49-3,40, 3,28, 2,36-2,33, 1,63-1,61, 0,94-0,93.

EJEMPLO 5.2

1-PENTIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar pentilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (45,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,60, 7,82, 7,74, 7,13, 7,63, 7,56, 7,52, 7,36, 7,08, 4,29, 4,0-4,09, 3,85-3,95, 3,50-3,70, 3,40-3,47, 3,25-3,36, 1,50-1,60, 1,22-1,36, 0,80-0,92. MS (ES+) *m/z* 465 (M+1).

EJEMPLO 5.3

1-BENCIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar bencilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (45,6% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,0, 8,28, 7,80, 7,67, 7,62, 7,32, 7,23, 7,02-7,14, 4,54, 3,85-3,91, 3,69-3,76, 3,28-3,40, 2,94-3,10.

EJEMPLO 5.4

1-(4-FLUOROFENIL)-3-(6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 4-fluorofenilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (32,3% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,0, 8,20, 7,53, 7,64, 7,59, 7,39, 7,33, 7,16, 6,91-6,98, 3,96-4,04, 3,83-3,90, 3,52-3,65, 3,37-3,45, 3,20-3,26. MS (ES+) *m/z* 489 (M+1).

EJEMPLO 5.5

1-(2-FLUOROFENIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-fluorofenilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (32% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90-8,30, 7,99, 7,75, 7,63, 7,57, 7,34, 7,10-7,17, 7,01-7,07, 3,94-4,01, 3,85-3,92, 3,56-3,66, 3,41-3,49, 3,24-3,29.

EJEMPLO 5.6

1-FENETIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-feniletilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (19% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92, 7,60, 7,64, 7,58, 7,37, 7,13-7,24, 7,09, 3,96-4,03, 3,82-3,89, 3,40-3,56, 3,22-3,34, 2,86.

EJEMPLO 5.7

1-(4-FLUOROBENCIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 4-fluorobencilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13, 7,78, 7,66, 7,60, 7,33, 7,21, 7,09, 6,83, 4,50, 3,91-4,00, 3,73-3,80, 3,34-3,48, 3,05-3,22. MS (ES+) *m/z* 503 (M+1).

EJEMPLO 5.8

1-BUTIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar butilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (92% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,08, 4,00-4,07, 3,88-3,94, 3,54-3,66, 3,42-3,46, 3,27-3,36, 1,51-1,57, 1,30-1,40, 0,89. MS (ES+) *m/z* 451 (M+1).

EJEMPLO 5.9

1-CICLOPENTIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ciclopentilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (91% de rendimiento). ^{1}H RMN

(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02, 7,82, 7,75, 7,65, 7,58, 7,51, 7,34, 3,91-3,98, 3,67-3,80, 3,46-3,58, 3,36-3,44, 3,11-3,35, 1,80-1,88, 1,46-1,67, 1,30-1,40. MS (ES+) *m/z* 451 (M+1).

EJEMPLO 5.10

1-HEXIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar hexilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,83, 7,76, 7,69, 7,52, 7,44, 7,39, 3,87-4,00, 3,66, 3,50, 3,25-3,43, 1,53-1,67, 1,28-1,48, 0,84-0,98. MS (ES+) *m/z* 479 (M+1).

EJEMPLO 5.11

1-HEPTIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar heptilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, el compuesto del título was obtenido as polvo blanco (46% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12, 7,82, 7,75, 7,65, 7,50-7,57, 7,35, 3,69-3,80, 3,45-3,60, 3,38-3,43, 3,28-3,34, 3,20-3,26, 3,06-3,17, 1,45, 1,15-1,28, 0,85.

EJEMPLO 5.12

1-(3,4-DICLOROBENCIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3,4-diclorobencilisocianato en lugar de (2-isocianato-ciclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, el compuesto del título was obtenido as polvo blanco (44% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38, 8,30, 7,85, 7,77, 7,67, 7,59, 7,52-7,57, 7,39, 7,29, 4,38, 3,70-3,82, 3,50-3,62, 3,42-3,47, 3,34-3,38, 3,23-3,29, 3,15-3,20. MS (ES+) *m/z* 553 (M+1).

EJEMPLO 5.13

1-CICLOHEXIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ciclohexilisocianato en lugar de (2-isocianatociclopropil)benceno para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, el compuesto del título was obtenido as polvo blanco (34% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05, 7,82, 7,74, 7,65, 7,55, 7,52, 7,35, 3,69-3,79, 3,44-3,58, 3,35-3,42, 3,20-3,26, 3,11-3,18, 1,75-1,84, 1,58-1,67, 1,47-1,55, 1,10-1,35.

EJEMPLO 6

SÍNTESIS DE 2-FENOXI-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ACETAMIDA:

A una solución agitada del [4-(6-aminopiridazin-3-il)-piperazin-1-il]-(2-trifluorometil-

fenil)metanona (105 mg, 0,300 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de fenoxiacetilo (56 mg, 0,32 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,15 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl diluido, bicarbonato de sodio y una solución de salmuera; entonces se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se redisolvió en pequeñas cantidades de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco con un rendimiento del 34% (50 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28, 8,38, 7,75, 7,64, 7,56, 7,35, 7,04, 4,65, 4,01, 3,68, 3,34.

EJEMPLO 6.1

(2-FENILCICLOPROPANECARBONIL){6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 2-FENILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO Y {6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO 2-FENILCICLOPROPANOCARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-fenilciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, de la reacción se obtuvieron ambos compuestos. La 2- (2-fenilciclopropanecarbonil){6-[4-(2trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico se aisló por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:hexano en una proporción de 40:60 y se obtuvo como un polvo blanco (20% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73, 7,62, 7,54, 7,34, 7,22, 7,16, 7,04, 6,84, 3,99, 3,82, 3,63, 3,28, 2,62, 2,31, 1,76, 1,38. MS (ES+) *m/z* 640,3 (M+1). La {6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanecarboxílico se aisló por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc:hexano en una proporción de 50:50 y se obtuvo como un polvo blanco (16% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,36, 8,39, 7,76, 7,64, 7,57, 7,34, 7,18, 7,12, 3,92, 3,52, 3,37, 3,18, 2,64, 2,30, 1,34. MS (ES+) *m/z* 496,3 (M+1).

EJEMPLO 6.2

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}AMIDA DEL ÁCIDO HEXANOICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de hexanoílo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (30% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,65, 8,62, 7,75, 7,65, 7,58, 7,46-7,53, 7,37, 4,08, 3,88, 3,52-3,78, 3,30-3,40, 2,63, 1,72-1,79, 1,24-1,40, 0,90. MS (ES+) *m/z* 449,7 (M+1).

EJEMPLO 6.3

4-FLUORO-*N*-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}BENZAMIDA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-fluorobenzoílo en lugar de cloruro de fenoxiacetilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (62% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78-7,85, 7,77, 7,66, 7,52, 7,44, 7,25-7,35, 3,10-3,80.

EJEMPLO 7

SÍNTESIS DE {6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE BUTILO

A una solución agitada de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona (100 mg, 0,285 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó cloroformiato de *n*-butilo (0,285 mmol) ante la presencia de trietilamina (0,313 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 24 h y entonces se apagó con agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua, NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y entonces se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un sólido blanco (0,095 g, 74% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10, 7,73, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 4,19, 3,96-4,02, 3,89-3,95, 3,61-3,66, 3,52-3,56, 3,32, 1,64-1,70, 1,38-1,46, 0,95.

EJEMPLO 7.1

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE PROPILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloroformiato de propilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (72% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10, 7,73, 7,62, 7,55, 7,37, 7,04, 4,14, 3,96-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,66, 3,52-3,56, 3,32, 1,66-1,75, 0,98. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

EJEMPLO 7.2

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE ISOBUTILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloroformiato de 2-metilpropilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09, 7,73, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 3,96, 3,95-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,65, 3,52-3,56, 3,32, 1,94-2,04, 0,96. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EJEMPLO 7.3

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE ETILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, haciendo solamente los cambios

necesarios para utilizar cloroformiato de etilo en lugar de cloroformiato de *n*-butilo para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (35% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30, 7,82-7,85, 7,76, 7,67, 7,52, 7,37, 4,15, 3,15-3,85, 1,10. MS (ES+) *m/z* 424 (M+1).

EJEMPLO 8

SÍNTESIS DE 1-(3-CICLOPROPILPROPIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Se agregó [4-(6-Aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona (200 mg, 0,57 mmol) lentamente a una solución helada de 1,1'-carbonildiimidazol (110 mg, 0,683 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml). La temperatura se subió entonces a la temperatura ambiente y la mezcla reaccionante se agitó por otras 4 horas. Se agregó entoces 3-ciclopropilpropilamina (48,5 mg, 0,569 mmol) a la mezcla reaccionante la que se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla reaccionante se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (flash) en columna para obtener el producto como un sólido blanco (23 mg, 8,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,2, 7,68-7,83, 7,72, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 3,95-4,02, 3,83-3,95, 3,50-3,68, 3,40-3,50, 3,26-3,38, 1,60-1,72, 1,17-1,30, 0,71-0,80, 0,44-0,50, -0,06-0,013. MS (ES+) *m/z* 477 (M+1).

EJEMPLO 8.1

1-{6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}-3-(3-METILBUTIL)ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3-metilbutilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2,5-difluorofenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (27% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75, 7,68, 7,32-7,43, 7,07, 6,89-7,00, 3,85-4,00, 3,25-3,75, 1,40-1,65, 0,89. MS (ES+) *m/z* 432,8 (M+1).

EJEMPLO 8.2

1-CICLOPROPILMETIL-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ciclopropilmetilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,54, 7,37, 7,09, 4,07-3,18, 1,12-0,98, 0,52-0,46, 0,27-0,22. MS (ES+) *m/z* 449,9 (M+1).

EJEMPLO 8.3

1-(3,3-DIMETILBUTIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3,3-dimetilbutilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04-7,54, 7,37, 7,09, 4,08-3,16, 1,52-1,44, 0,88. MS (ES+) *m/z* 479,3 (M+1).

EJEMPLO 8.4

1-(2-CICLOPROPILETIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (65% de rendimiento). p.f. >300° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ7,73, 7,62, 7,55, 7,36, 7,07, 4,04-7,00, 3,94-3,89, 3,64-3,56, 3,47-3,45, 3,40-3,32, 1,46, 0,69-0,66, 0,47-0,38, 0,06-0,00. MS (ES+) *m/z* 463 (M+1).

EJEMPLO 8.5

1-(2-ISOPROPOXIETIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-isopropoxietilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (15% de rendimiento). p.f. >300° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ7,69, 7,60-7,56, 7,51, 7,35, 3,98-3,92, 3,74-3,64, 3,45-3,44, 3,38-3,19, 3,09-2,97, 2,95-2,86, 2,84-2,77, 2,00-1,74, 1,77-1,74, 1,38. MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

EJEMPLO 8.6

1-(3-HIDROXI-4,4-DIMETILPENTIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3-hidroxi-4,4-dimetilpentilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (32% de rendimiento). p.f. 218-221° C. MS (ES+) *m/z* 470 (M+1).

EJEMPLO 8.7

1-(2-CICLOPROPILETIL)-3-{6-[4-(2-FLUORO-6-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-

metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14, 7,58-7,54, 7,43, 7,38-7,34, 7,10-7,05, 4,01-3,94, 3,58-3,32, 1,46, 0,72-0,67, 0,45-0,39, 0,08-0,02.

EJEMPLO 8.8

1-(2-CICLOPROPILETIL)-3-{6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](5-fluoro-2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (30% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30, 7,76-7,71, 7,23, 7,10-7,06, 4,00-3,97, 3,91-3,87, 3,65-3,45, 3,88-3,40, 1,26-1,24, 0,74-0,68, 0,44-0,43, 0,05-0,04.

EJEMPLO 8.9

1-(2-CICLOPROPILETIL)-3-{6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-ciclopropiletilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2,6-difluorofenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (14,1% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16, 7,89, 7,62-7,52, 7,37, 7,26-7,21, 3,81-3,78, 3,58-3,52, 3,44-3,37, 3,32-3,28, 3,24-3,18, 1,36, 0,70-0,65, 0,42-0,37, 0,07-0,03.

EJEMPLO 8.10

1-(3-CICLOPROPILPROPIL)-3-{6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona en lugar de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona para reaccionar con 3-ciclopropilpropilamina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (15% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,31, 7,76-7,73, 7,76-7,73, 7,25-7,22, 7,13-7,06, 4,14-3,98, 3,95-3,85, 3,68-3,52, 3,40-3,32, 1,70-1,60, 1,28-1,21, 0,65-0,62, 0,40-0,36, 0,03-0,02.

EJEMPLO 8.11.

1-(4-METILPENTIL)-3-{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}ÚREA

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 4-metilpentilamina en lugar de 3-ciclopropilpropilamina para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,039 g, 29% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,7-10,2, 7,85-7,77, 7,73, 7,65-7,5, 7,35, 7,1-7,07, 4,08-3,95, 3,94-3,83, 3,64-3,52, 3,48-3,38, 3,35-3,21, 1,6-1,45, 1,25-1,12, 0,83. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,5, 156,8, 155,8, 151,7, 134,4, 132,3, 129,4, 127,2, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 121,3, 118,4, 46,4, 46,02, 45,8, 40,3, 36,1, 28,3, 27,8, 22,5. MS (ES+) *m/z* 479,4

(M+1).

EJEMPLO 9

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DICLOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una mezcla de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (0,255 mmol), ácido 2,5-diclorobenzoico (0,31 mmol), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-en (0,51 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,31 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Se agregó entonces 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó entonces con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (flash) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (102 mg, 89 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,85, 7,32-7,40, 7,01, 4,01-4,08, 3,77-3,93, 3,35-3,55, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 450 (M+1).

EJEMPLO 9.1

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-METIL-2-TRIFLUOROMETILFURAN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 5-metil-2-trifluorometilfuran-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (53% de rendimiento). p.f. 128-130° C. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08, 7,99, 7,01, 6,15, 3,89-3,94), 3,77-3,82, 3,52-3,60, 2,39, 1,52, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,08-0,13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EJEMPLO 9.2

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLOROPIRIDIN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-cloropiridin-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (44% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50, 8,08, 7,99, 7,71, 7,37, 7,02, 4,05-4,13, 3,78-3,95, 3,34-3,60, 1,51, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,08-0,12. MS (ES+) *m/z* 415 (M+1).

EJEMPLO 9.3

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METIL-5-TRIFLUOROMETILOXAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-metil-5-trifluorometiloxazol-4-carboxílico ácido en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (58% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,98, 6,99, 3,75-3,95, 3,50-3,59, 2,55,

1,51, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,06-0,12. MS (ES+) *m/z* 453 (M+1).

EJEMPLO 9.4

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,6-DICLOROPIRIDIN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,6-dicloropiridin-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (19% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06, 7,97, 7,65, 7,37, 7,01, 3,70-4,10, 3,29-3,61, 1,52, 0,68-0,80, 0,42-0,49, 0,06-0,13. MS (ES+) *m/z* 449 (M+1).

EJEMPLO 9.5

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-BENCIL-5-TRIFLUOROMETIL-1*H*-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (32% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03, 7,81, 7,33-7,27, 6,86, 5,92, 5,39, 3,71, 3,47, 3,05, 2,63, 2,43, 1,65, 1,48, 0,92. MS (ES+) *m/z* 531,2 (M+1).

EJEMPLO 9.6

METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3-BENCIL-5-TRIFLUOROMETIL-3*H*-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO (3-

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3-bencil-5-trifluorometil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (37% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04, 7,83, 7,36, 7,28, 6,99, 5,69, 3,94, 3,84, 3,70, 3,46, 1,75-1,61, 1,49, 0,91. MS (ES+) *m/z* 531,2 (M+1).

EJEMPLO 9.7

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METIL-5-TRIFLUOROMETIL-2*H*-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-metil-5-trifluorometil-2*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (15% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05, 7,83, 7,00, 4,28, 3,97-3,67, 3,51-3,45, 1,75-1,68, 1,49, 0,92. MS (ES+) *m/z* 455,2 (M+1).

EJEMPLO 9.8

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-TRIFLUOROMETIL-3*H*-IMIDAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 5-trifluorometil-3*H*-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido

2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (48% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03, 7,86, 7,70, 6,99, 3,80, 3,46, 1,75-1,62, 1,48, 0,92. MS (ES+) *m/z* 440,2 (M+1).

EJEMPLO 9.9

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METANOSULFONILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-metanosulfonilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (97% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11, 8,03, 7,85, 7,74-7,62, 7,38, 4,32-3,33, 3,27, 1,73-1,62, 1,52-1,46, 0,94. MS (ES+) *m/z* 484,3 (M+1).

EJEMPLO 9.10

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,2-DIMETILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,2-dimetilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (46% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 8,01, 6,98, 3,86-3,73, 3,57, 1,68,1,52, 0,92, 0,80-0,72, 0,49-0,45, 0,14-0,08. MS (ES+) *m/z* 374,3 (M+1).

EJEMPLO 9.11

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,2-DIMETILPENTANOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,2-dimetilpentanoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (61% de rendimiento). ^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,96, 6,98, 3,85-3,72, 3,56, 1,64-1,45, 1,23, 0,96, 0,82-0,62, 0,49-0,45, 0,12-0,07. MS (ES+) *m/z* 388,2 (M+1).

EJEMPLO 9.12

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-METOXIBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (61% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,96, 7,10-6,98, 6,86-6,84, 4,03-3,37, 1,51, 0,80-0,72, 0,49-0,44, 0,15-0,10. MS (ES+) *m/z* 428,1 (M+1).

EJEMPLO 9.13

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-DIMETILAMINOBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-dimetilaminobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (61% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,96, 7,36-7,25, 7,05-6,94, 4,17-3,40, 2,80, 1,51, 0,80-0,73, 0,47-0,42, 0,12-0,07.

EJEMPLO 9.14

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLORO-5-DIMETILAMINOBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-cloro-5-dimetilaminobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (53% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,96, 7,39, 6,94, 6,66, 6,55, 4,14-3,32, 2,93, 1,52, 0,75-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05. MS (ES+) *m/z* 457,4 (M+1).

EJEMPLO 9.15

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DIMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,5-dimetilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,96, 7,16-7,11, 7,03-6,97, 4,12-3,67, 2,23, 2,22, 1,52, 0,82-0,69, 0,48-0,42, 0,11-0,05. MS (ES+) *m/z* 408,3 (M+1).

EJEMPLO 9.16

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DICLOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2,5-diclorobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (56% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,96, 7,38-7,30, 6,97, 4,12-3,23, 1,50, 0,80-0,67, 0,51-0,38, 0,16-0,06. MS (ES+) *m/z* 448,2 (M+1).

EJEMPLO 9.17

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-METIL-1*H*-PIRROL-2-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-il-

piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (51,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 8,01, 7,00, 6,75, 6,40, 6,12, 4,00-3,80, 3,58, 1,52, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) *m/z* 383 (M+1).

EJEMPLO 9.18

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUOROBUT-2-ENOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluorobut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (19,6% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09, 8,00, 7,00, 6,81, 3,96-3,88, 3,78, 3,57, 1,53, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) *m/z* 398 (M+1).

EJEMPLO 9.19

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-HIDROXICICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (53,4% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 8,03, 7,01, 3,98-3,73, 3,58, 1,53, 1,16, 1,02, 0,76, 0,48, 0,10. MS (ES+) *m/z* 360 (M+1).

EJEMPLO 9.20

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDROXI-3-TRIFLUOROMETILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-trifluorometilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45,6% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08, 8,03, 7,98, 7,00, 3,95-3,71, 3,56, 2,89, 1,55, 0,75, 0,48, 0,10. ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 168,5, 162,8, 159,8, 145,8, 127,3, 112,5, 45,5, 44,5, 44,1, 41,3, 39,7, 34,5, 27,2, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 484 (M+1).

EJEMPLO 9.21

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDROXI-3-METILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutírico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (50,1% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,96, 6,98, 6,23, 4,05-3,52, 2,90, 2,47, 1,53-1,43, 0,76, 0,46, 0,09. MS (ES+) *m/z* 430 (M+1).

EJEMPLO 9.22

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-(4-CICLOBUTANOCARBONILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4-ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45,6% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,97, 6,97, 3,82-3,64, 3,57-3,49, 3,26, 2,43-2,27, 2,22-2,05 2,02-1,81, 1,50, 0,75, 0,46, 0,08. MS (ES+) *m/z* 358 (M+1).

EJEMPLO 9.23

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-trifluorometilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (30,9% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,98, 7,00, 3,97-3,57, 2,20, 1,65, 1,50, 1,26, 0,75, 0,46, 0,09. MS (ES+) *m/z* 412 (M+1).

EJEMPLO 9.24

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-TRIFLUOROMETILBUT-2-ENOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-trifluorometilbut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45,4% de rendimiento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,07, 7,97, 7,10, 7,01, 3,87-3,74, 3,58-3,50, 1,54-1,47, 0,78-0,68, 0,48-0,42, 0,10-0,05. ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 162,8, 161,1, 159,8, 145,8, 135,2, 135,1, 127,3, 124,5, 112,7, 45,5, 44,4, 44,3, 40,9, 39,7, 34,5, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 466 (M+1).

EJEMPLO 9.25

CICLOBUTILMETILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la ciclobutilmetilamida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (45,0% de rendimiento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,04, 7,83, 7,72, 7,64-7,51, 7,32, 7,00, 4,10-4,01, 3,90-3,66, 3,49-3,27, 2,63-2,47, 2,11-1,67. ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 167,7, 162,9, 159,8, 145,4, 134,2, 132,4, 129,6, 127,4, 126,9, 126,8, 125,4, 121,8, 112,8, 46,4, 44,6, 41,2, 35,1, 25,7, 18,3. MS (ES+) *m/z* 448 (M+1).

EJEMPLO 9.26

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-[2-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)ACETIL]PIPERAZIN-1-IL}PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido (2-trifluorometilfenil)acético en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-piperazin-1-ylpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (78,7% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,97, 7,67-7,64, 7,53-7,48, 7,39-7,35, 6,96, 3,91, 3,87-3,67, 3,66-3,6, 3,58-3,51, 1,53-1,46, 0,78-0,64, 0,48-0,42, 0,10-0,06. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168,8, 162,9, 159,9, 145,3, 133,2, 132,0, 131,5, 128,5, 128,2, 127,2, 127,0, 126,3, 126,2, 125,5, 112,3, 45,0, 44,7, 44,2, 41,2, 39,6, 37,13, 37,11, 34,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 462,2 (M+1).

EJEMPLO 9.27

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CIANOBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-cianobenzoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (25,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,97, 7,76-7,72, 7,69-7,66, 7,58-7,55, 7,53-7,43, 6,99, 4,3-3,94, 3,88-3,85, 3,58-3,51, 1,49, 0,78-0,65, 0,48-0,37, 0,16-0,02. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,5, 162,8, 159,9, 145,3, 139,3, 133,3, 133,04, 129,9, 127,6, 127,03, 116,8, 112,4, 109,9, 46,4, 44,7, 44,6, 41,6, 39,6, 34,4, 8,6, 4,1. MS (ES+) *m/z* 405,2 (M+1).

EJEMPLO 9.28

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-TRIFLUOROMETILPIRIDIN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4-trifluorometilpiridin-3-carboxílico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (69% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87, 8,69, 8,05, 7,82, 7,62, 7,00, 4,10-3,69, 3,51-3,44, 3,38-3,35, 1,75-1,61, 1,52-1,45, 0,90. MS (ES+) *m/z* 451,3 (M+1).

EJEMPLO 9.29

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-METILBUT-2-ENOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-metilbut-2-enoico en lugar de ácido 2,5-diclorobenzoico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (62% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,83, 7,00, 6,55, 3,86-3,83, 3,80-3,73, 3,62-3,60, 3,48, 2,01, 1,75-1,62, 1,49, 0,92. MS (ES+) *m/z* 414,4 (M+1).

EJEMPLO 9.30

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(1-TRIFLUOROMETILCICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (72% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,83, 6,98, 3,90-3,80, 3,48, 1,66, 1,48, 1,39-1,35, 1,18-1,14, 0,92. MS (ES+) *m/z* 414,2 (M+1).

EJEMPLO 9.31

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(PIRIDIN-2-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido piridin-2-carboxílico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (70% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60-8,58, 8,03, 7,98, 7,86-7,79, 7,73-7,71, 7,39-7,35, 6,98, 3,96-3,83, 3,54, 1,50, 0,78-0,69, 0,47-0,41, 0,08-0,05. MS (ES+) *m/z* 381,2 (M+1).

EJEMPLO 9.32

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILFURAN-3-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-trifluorometilfuran-3-carboxílico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (71% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,96, 7,56, 7,00, 6,54, 3,9-3,7, 3,6-3,5, 1,49, 0,79-0,66, 0,47-0,41, 0,09-0,04. ^{13}C RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 161,78, 160,01, 145,60, 145,05, 138,14, 137,57, 127,15, 121,74, 120,54, 112,54, 110,88, 46,33, 44,59, 41,43, 39,67, 34,52, 8,64, 4,23. MS (ES+) *m/z* 438,2 (M+1).

EJEMPLO 10

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-TRIFLUOROMETIL-3*H*-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se disolvió la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(3-bencil-5-trifluorometil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,4 g, 0,75 mmol) en 10 ml de MeOH con 3 gotas de ácido acético y se agregó 0,2 g de 10% Pd/C. La mezcla reaccionante se mantuvo bajo una pressure normal de H_2 a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego de filtrar, la mezcla reaccionante se evaporó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó de 3 ml de EtOH para obtener 120 mg (36% de rendimiento) de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-trifluorometil-3*H*-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, Acetone-d_6) δ 8,18, 7,91, 7,32, 3,92-3,72, 3,45, 1,67, 1,52, 0,92.

EJEMPLO 11

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una mezcla de (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (0,255 mmol), cloruro de 2-trifluorometilbencilo (0,255 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,77 mmol) se agitó y calentó a 60° C durante toda la noche. Se diluyó entonces la mezcla reaccionante con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 ml) y con salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (flash) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 72 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00, 7,86, 7,82, 7,65, 7,55, 7,37, 6,95, 3,74-3,79, 3,73, 3,46-3,52, 2,62, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 436 (M+1).

EJEMPLO 11.1

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico en lugar de (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico para reaccionar con cloruro de 2-trifluorometilbencilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (32% de rendimiento). p.f. 106-108° C. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97-8,04, 7,83, 7,65, 7,55, 7,37, 6,96, 3,77, 3,73, 3,56, 2,63, 1,52, 0,71-0,80, 0,45-0,49, 0,08-0,13. MS (ES+) *m/z* 434 (M+1).

EJEMPLO 11.2

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (40% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-8,01, 7,57-7,68, 7,04, 6,95, 3,79, 3,71, 3,56, 2,64, 1,51, 0,68-0,82, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EJEMPLO 11.3

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (38% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96-8,04, 7,81, 7,36, 7,20-7,29, 6,96, 3,76, 3,68, 3,56, 2,61, 1,51, 0,68-0,84, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EJEMPLO 11.4

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-CLORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-cloro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (48% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96-8,05, 7,87, 7,58, 7,34, 6,97, 3,80, 3,70, 3,56, 2,64, 1,53, 1,51, 0,70-0,83, 0,43-0,51, 0,07-0,13. MS (ES+) *m/z* 468 (M+1).

EJEMPLO 11.5

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-CLORO-4-FLUOROBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2-cloro-4-fluorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (26% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92-8,03, 7,38-7,50, 7,06-7,14, 6,88-7,03, 3,68-3,78, 3,62, 3,46-3,58, 2,55-2,69, 1,42-1,54, 0,68-0,80, 0,40-0,49, 0,02-0,13. MS (ES+) *m/z* 418 (M+1).

EJEMPLO 11.6

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,5-DICLOROBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 2,5-diclorobencil en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencil para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (43% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96-8,04, 7,53, 7,16-7,33, 6,96, 3,75-3,84, 3,64, 3,56, 2,62-2,70, 1,53, 1,51, 0,70-0,83, 0,43-0,51, 0,06-0,13. MS (ES+) *m/z* 434 (M+1).

EJEMPLO 11.7

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (34% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02, 7,82-7,92, 7,57-7,68, 7,00-7,09, 6,96, 3,79, 3,71, 3,50, 2,64, 1,64-1,78, 1,51, 0,94. MS (ES+) *m/z* 454 (M+1).

EJEMPLO 11.8

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,4-DICLOROBENCIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios

necesarios para utilizar cloruro de 2,4-diclorobencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (75% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-8,02, 7,44, 7,38, 7,23, 6,93, 3,70-3,77, 3,60-3,63, 3,54, 2,60-2,65, 1,50, 0,74, 0,45, 0,08. MS (ES+) *m/z* 434 (M+1).

EJEMPLO 11.9

(3-CICLOPROPILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENCIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-trifluorometilbencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (34% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98, 7,88, 7,55-7,65, 7,2, 6,93, 3,68-3,85, 3,50, 2,60, 1,70, 1,25, 0,65, 0,40, 0,09. MS (ES+) *m/z* 466 (M+1).

EJEMPLO 11.10

SÍNTESIS DE LA PENT-4-ENILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar cloruro de 5-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo en lugar de cloruro de 2-trifluorometilbencilo para reaccionar con la pent-4-enilamida del ácido 6-piperazin-1-ilpiridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (17,3% de rendimiento). ^{1}H RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99, 7,92, 7,77, 7,27, 7,11, 7,00, 5,91-5,78, 5,09-4,95, 4,08-3,65, 3,47-3,27, 2,18-2,11, 1,75-1,65. ^{13}C RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 166,1, 165,7, 162,9, 162,7, 160,2, 145,5, 138,0, 129,3, 129,6, 129,5, 116,7, 114,9, 114,8, 114,6, 112,4, 46,3, 44,4, 41,2, 38,7, 31,1, 28,9. MS (ES+) *m/z* 466,3 (M+1).

EJEMPLO 12

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-AMINOBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se hidrogenó la (3-metil-butil)amida del ácido 6-[4-(2-nitrobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (100 mg, 0,235 mmol) con 10 mg de Pd/C al 10% como catalizador a temperatura ambiente bajo 1 atm por 24 horas. La mezcla se filtró a través de una torta de celita. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida (flash) (con acetato de etilo) para obtener un sólido blanco (83% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,86, 7,19-7,23, 7,10-7,13, 6,99, 4,40, 3,74-3,88, 3,50, 1,65-1,75, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 397 (M+1).

EJEMPLO 13

SÍNTESIS DE {6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE 3,3-DIMETILBUTILO

A una solución de [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometil-fenil)metanona (200 mg, 0,57 mmol) en 10 ml de dioxano se agregó cloroformiato de triclorometilo (112,7 mg, 0,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos, se agregaron 3,3-dimetilbutan-1-ol (175,5 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (57,6 mg,

0,57 mmol) y se subió la temperatura a 80° C. La mezcla se agitó por 3 h bajo N_2 y entonces se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), y se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 20 ml) y finalmente con salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó entonces por cromatografía en columna eluyendo con hexano: acetato de etilo (1:2). El producto se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 11% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38, 7,89, 7,83, 7,77, 7,67, 7,54, 7,47, 4,14, 3,10-3,90, 1,55, 0,95.

EJEMPLO 13.1

{6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-IL}CARBAMATO DE 2-CICLOPROPILETILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-ciclopropiletanol en lugar de 3,3-dimetilbutan-1-ol para reaccionar con [4-(6-aminopiridazin-3-il)piperazin-1-il](2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (8,3% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11, 7,73, 7,65, 7,63, 7,55, 7,36, 7,04, 4,25, 3,95-4,02, 3,88-3,94, 3,61-3,65, 3,52-3,56, 3,32, 1,58, 0,71-0,80, 0,44-0,50, 0,05-0,013. MS (ES+) *m/z* 464 (M+1).

EJEMPLO 14

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-2-METILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una mezcla de sal TFA de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol), ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico (47,8 mg, 0,31 mmol), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (77,8 mg, 0,51 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenozotriazol (41,4 mg, 0,31 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47,6 mg, 0,31 mmol) a esta solución. La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó entonces con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 ml) y finalmente con salmuera (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó entonces por cromatografía en columna elucionada con hexanos:acetato de etilo (1:2). El producto se obtuvo como un sólido blanco escamoso (80 mg, 75% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,85, 7,01, 3,60-4,00, 3,50, 3,15, 2,80, 2,21, 1,70, 1,50, 1,25, 0,95. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

EJEMPLO 14.1

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUORO-3-METILBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluoro-3-metilbutírico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco escamoso (63% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,85, 7,00, 3,69-3,98, 3,67, 3,50, 3,00, 2,71, 2,35, 1,70, 1,50, 1,20, 0,95. MS (ES+) *m/z* 415 (M+1).

EJEMPLO 14.2

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4,4,4-TRIFLUOROBUTIRIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4,4,4-trifluorobutírico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco escamoso (49% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,85, 7,00, 3,91, 3,82, 3,72, 3,67, 3,50, 2,50-2,67, 1,70, 1,50, 0,95. MS (ES+) *m/z* 402 (M+1).

EJEMPLO 14.3

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(6-CLOROPIRIDIN-2-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco escamoso (12% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,87, 7,82, 7,70, 7,43, 7,00, 3,80-4,00, 3,50, 1,70, 1,53, 0,95. MS (ES+) *m/z* 417 (M+1).

EJEMPLO 14.4

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METILCICLOHEXANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 2-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (60% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08, 8,00, 7,00, 3,50-4,00, 2,70, 2,05, 1,20-1,90, 0,90, 0,75, 0,45, 0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1,).

EJEMPLO 14.5

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3-METILCICLOHEXANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (27% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06, 7,99, 6,99, 3,89, 3,79, 3,65-3,72, 3,56, 2,55, 1,20-1,86, 0,99, 0,92, 0,75, 0,47, 0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

EJEMPLO 14.6

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-METILCICLOHEXANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 4-metilciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-

piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (43% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,09, 7,05, 3,89, 3,79, 3,64-3,70, 3,56, 2,40-2,60, 1,65–1,88, 1,50-1,62, 0,99, 0,91, 0,75, 0,48, 0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

EJEMPLO 14.7

2-{4-[6-(2-CICLOPROPILETILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZINE-1-CARBONIL}BENZOATO DE METILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ftalato de monometilo en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (97% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02-8,06, 7,96, 7,88, 7,60, 7,48, 7,30, 6,98, 3,72-4,02, 3,54, 3,33, 1,49, 0,74, 0,45, 0,08. MS (ES+) *m/z* 438 (M+1).

EJEMPLO 14.8

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXI-2-METILPROPIONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico en lugar de ácido 4,4,4-trifluoro-2-metilbutírico para reaccionar con la (3-metilbutil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (55% de rendimiento). p.f. 181-183° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,98, 7,01, 4,86, 3,92-3,81, 3,55, 1,74, 1,51, 0,81-0,68, 0,46, 0,09. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,2, 163,1, 160,0, 145,4, 127,1, 126,3, 122,5, 112,5. 76,8-75,6 (q, J = 117 Hz, C-^{19}F), 44,6, 39,7, 35,3, 20,5, 8,5, 4,8. MS (ES+) *m/z* 416 (M+1).

EJEMPLO 15

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPIL-2-HIDROXIETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (58 mg, 0,24 mmol) en 10 ml de DMF se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,109 g), piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona (86,7 mg, 0,33 mmol) y Bu_4NI (4 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 80° C durante toda la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto orgánico se lavó con HCl diluido, seguido de solución de bicarbonato y salmuera, entonces se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna eluida con acetato de etilo para obtener el producto como un sólido blanco (35,5 mg, 32% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24, 8,02, 7,73, 7,58, 7,34, 6,98, 4,04, 3,85, 3,52, 3,33, 3,10, 2,60-2,41, 0,95, 0,52, 0,32. MS (ES+) *m/z* 464,3 (M+1).

EJEMPLO 15.1

4-METIL-2-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBONIL}AMINO)PENTANOATO DE METILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios

necesarios para utilizar 2-[(6-cloropiridazin-3-carbonil)amino]-4-metilpentanoato de metilo en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (36% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16, 8,04, 7,85, 7,66-7,53, 7,28, 7,00, 4,82-4,77, 4,14-3,68, 3,58-3,51, 1,83-1,60, 1,03-0,95.

EJEMPLO 15.2

CICLOPROPILMETILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la ciclopropilmetilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (31% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16-7,88, 7,75, 7,68-7,46, 7,18, 7,00, 4,17-3,64, 3,21-3,12, 1,07-1,00, 0,61-0,44, 0,26-0,20.

EJEMPLO 15.3

[2-(4-METOXIFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (12% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,93, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 7,12, 6,92, 6,81, 4,08-3,46, 3,33, 2,87.

EJEMPLO 15.4

(3-FENILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-fenilpropil)amida del 6 ácido -cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (15% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,93, 7,74, 7,63, 7,56, 7,39, 7,29-7,13, 6,92, 4,12-3,29, 2,68, 2,02-1,83.

EJEMPLO 15.5

[2-(4-CLOROFENOXI)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-clorofenoxi)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloro-piridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (13% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27, 8,05, 7,74, 7,64, 7,57, 7,37, 7,25-7,20, 7,00, 6,85-6,82, 4,02-3,32.

EJEMPLO 15.6

[2-(4-FLUOROFENOXI)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-fluorofenoxi)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (49% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28, 8,05, 7,74, 7,63, 7,56, 7,35, 7,03-6,92, 6,87-6,81, 4,02-3,30.

EJEMPLO 15.7

[2-(2,4-DIFLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(2,4-difluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (33% de rendimiento). p.f. 179-181° C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,91, 7,75, 7,61, 7,37, 7,30-6,89, 4,09-3,66, 3,38-3,32, 2,88. MS (ES+) *m/z* 520 (M+1).

EJEMPLO 15.8

(3,3-DIMETILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (17% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,83-7,72, 7,64, 7,57, 7,38, 6,98, 4,09-3,66, 3,50-3,45, 3,37-3,34, 1,57-1,52, 0,96. MS (ES+) *m/z* 464,6 (M+1).

EJEMPLO 15.9

(2-FENILCICLOPROPILMETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-fenilciclopropilmetil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (25% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09-8,03, 7,76, 7,64, 7,57, 7,36, 7,28-7,21, 7,17-7,12, 7,07-6,96, 4,09-3,32, 1,92-1,86, 1,47-1,38, 1,01-0,96. MS (ES+) *m/z* 510,4 (M+1).

EJEMPLO 15.10

(3-CICLOPROPILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (28% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,89, 7,73, 7,65, 7,58, 7,38, 6,99, 4,08-3,67, 3,54-3,46, 3,39-3,31, 1,77-1,66, 1,34-1,23, 0,72-0,62, 0,45-0,36, 0,06-0,04. MS (ES+) *m/z* 462,2 (M+1).

EJEMPLO 15.11

4-[6-(2-CICLOPROPILETILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZINE-1-CARBOXILATO DE *T*-BUTILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04-7,95, 6,97, 3,62-3,54, 1,59-1,44, 1,34-1,23, 0,72-0,62, 0,45-0,36, 0,06-0,04. MS (ES+) *m/z* 376,3 (M+1).

EJEMPLO 15.12

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(TETRAHIDROFURAN-2-CARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(tetrahidrofuran-2-il)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12-7,88, 6,97, 4,64-4,60, 3,93-3,42, 2,56-2,35, 2,10-1,93, 1,52-1,38, 0,84-0,62, 0,50-0,38, 0,17-0,05. MS (ES+) *m/z* 374,3 (M+1).

EJEMPLO 15.13

[2-(3-FLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (71% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,93, 7,74, 7,64-7,56, 7,37-7,35, 7,26-7,24, 7,01-6,90, 4,10-4,03, 3,89-3,70, 3,36-3,33, 2,92.

EJEMPLO 15.14

[2-(4-FLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (59,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,92, 7,72-7,76, 7,66-7,54, 7,38-7,34, 7,20-7,14, 7,0-6,94, 4,10-4,02, 3,92-3,84, 3,80-3,68, 3,37-3,36, 2,90.

EJEMPLO 15.15

[2-(2-FLUOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (70,7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04, 7,95, 7,75-7,72, 7,63, 7,55, 7,36, 7,22-7,15, 7,05-6,97, 4,07-4,02, 3,89-3,83, 3,79-3,67, 3,35-3,32, 2,96.

EJEMPLO 15.16

[2-(4-CLOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(4-clorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro (46,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10, 7,95, 7,75, 7,65, 7,58, 7,35, 7,25, 7,15, 7,00, 4,10, 3,95-3,66, 3,38, 2,90.

EJEMPLO 15.17

[2-(3-CLOROFENIL)ETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la [2-(3-clorofenil)etil]amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro (59,6% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,94, 7,75, 7,64, 7,57, 7,37, 7,26, 7,24-7,19, 7,12, 7,00, 4,10, 3,95-3,66, 3,38, 2,90.

EJEMPLO 15.18

(2-FENILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-fenilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (63,2% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97, 7,80, 7,68, 7,57, 7,50, 7,30, 7,24, 7,20-7,12, 6,92, 3,98, 3,80, 3,74-3,60, 3,53, 3,28, 3,00, 1,28.

EJEMPLO 15.19

(2-BIFENIL-4-IL-ETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-bifenil-4-il-etil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (63,2% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,98, 7,76, 7,64, 7,60-7,52, 7,44, 7,38-7,30, 7,00, 4,06, 3,88, 3,82-3,68, 3,36, 2,98.

EJEMPLO 15.20

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (63,2% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,98, 7,75, 7,64, 7,57, 7,37, 7,00, 4,06, 3,89, 3,82-3,64, 3,49, 3,36, 1,70, 1,50, 0,95.

EJEMPLO 15.21

(4-HIDROXIBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (4-hidroxibutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (30% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,98, 7,75, 7,63, 7,57, 7,37, 6,99, 4,06, 3,88, 3,82-3,67, 3,52, 3,36, 1,70.

EJEMPLO 15.22

(2-HIDROXI-2-FENILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO (R)-6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido (*R*)-6-cloropiridazin-3-

carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (64,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28, 8,05, 7,76, 7,64, 7,58, 7,44-7,32, 7,29, 7,00, 4,96, 4,08, 3,92-3,68, 3,61, 3,36.

EJEMPLO 15.23

(2-HIDROXI-2-FENILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO (S)-6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido (*S*)-6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (64,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28, 8,05, 7,76, 7,64, 7,58, 7,44-7,32, 7,29, 7,00, 4,96, 4,08, 3,92-3,68, 3,61, 3,36. MS (ES+) *m/z* 500 (M+1).

EJEMPLO 15.24

4-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBONIL}AMINO)BUTIRATO DE ETILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-[(6-cloropiridazin-3-carbonil)amino]butirato de etilo en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (37,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,96, 7,75, 7,65, 7,57, 7,37, 7,00, 4,16-4,04, 3,92-3,70, 3,56, 3,36, 2,40, 1,25. MS (ES+) *m/z* 494 (M+1).

EJEMPLO 15.25

(3-HIDROXI-4,4-DIMETILPENTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (39% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18, 8,05, 7,74, 7,63, 7,56, 7,36, 6,99, 4,05, 3,92-3,67, 3,45-3,32, 3,26, 1,76, 1,55, 0,88. MS (ES+) *m/z* 494 (M+1).

EJEMPLO 15.26

(3-HIDROXI-3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-hidroxi-3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el

compuesto del título como un polvo blanco (46,4% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30, 8,05, 7,75, 7,65, 7,57, 7,37, 6,98, 4,06, 3,88, 3,81-3,69, 3,64, 3,40-3,32, 1,80, 1,64, 1,30. MS (ES+) *m/z* 466 (M+1).

EJEMPLO 15.27

(2-ETOXIETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-etoxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (24,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18, 8,07, 7,76, 7,65, 7,58, 7,38, 7,00, 4,07, 3,90, 3,83-3,65, 3,60, 3,52, 3,36, 1,20. MS (ES+) *m/z* 452 (M+1).

EJEMPLO 15.28

PENTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la pentilamida del 6 ácido -cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (94% de rendimiento). p.f. 123-125° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,85, 7,62, 7,54, 7,35, 6,97, 4,06-3,99, 3,91-3,69, 3,44, 3,33, 1,62-1,55, 1,37-1,33, 0,95-0,81. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 132,4, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9-127,8, 112,5, 77,2, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 29,3, 29,1, 22,4, 14,0. MS (ES+) *m/z* 450,2 (M+1), 472,2 (M+Na).

EJEMPLO 15.29

(2-HIDROXI-3,3-DIMETILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (75% de rendimiento). p.f. 236-240° C. ^{1}H RMN (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7,90, 7,83-7,79, 7,75-7,73, 7,69-7,65, 7,54-7,52, 7,30, 4,29, 3,91-3,73, 3,43-3,32, 3,20-3,11, 2,81, 2,77, 0,95. MS (ES+) *m/z* 480 (M+1).

EJEMPLO 15.30

(2-HIDROXI-3,3-DIMETILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se

obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (51% de rendimiento). p.f. 186-189° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20, 8,04, 7,75, 7,22, 7,07, 6,98, 4,06-3,98, 3,91-3,71, 3,47-3,23, 2,45, 0,96. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,3, 164,1, 160,1, 160,0, 130,1, 127,2, 116,9, 116,6, 115,0, 114,7, 112,4, 79,4, 46,4, 44,5, 44,3, 41,9, 41,3, 34,4, 25,7. MS (ES+) *m/z* 498 (M+1).

EJEMPLO 15.31

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-METILCICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-metilciclopropil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (88% de rendimiento). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177,1, 163,5, 159,5, 144,9, 131,3, 126,4, 115,1, 49,7, 45,2, 39,5, 37,5, 37,2, 35,3, 34,6, 29,9, 28,5, 26,5, 23,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 360 (M+3).

EJEMPLO 15.32

PENTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la pentilamida del 6 ácido -cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (31% de rendimiento). p.f. 162-164° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,87, 7,24, 7,07, 6,99, 4,08-3,99, 3,90-3,66, 3,45, 3,35, 1,65-1,55, 1,37-1,30. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,1, 162,9, 160,0, 145,7, 129,7, 127,2, 116,9, 116,6, 115,0, 114,7, 112,6, 77,2, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 29,3, 29,1, 22,4, 14,0.

EJEMPLO 15.33

(4-METILPENTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (4-metilpentil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6- cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (36% de rendimiento). p.f.43-45° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71, 7,66-7,52, 7,34, 6,96, 4,06-3,98, 3,87-3,68, 3,63, 3,53, 3,19, 3,25, 3,09, 1,65-1,58, 1,36-1,33, 1,26-1,12, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 166,9, 166,2, 159,0, 158,9, 149,5, 149,4, 134,4, 132,4, 129,5, 129,2, 127,2, 126,9, 126,8, 112,6, 112,5, 51,4, 48,8, 46,4, 44,7, 44,4, 41,3, 37,8, 34,8, 34,0, 29,7, 29,0, 28,7, 27,1, 26,7, 22,5, 22,3, 14,0, 13,9. MS (ES+) *m/z* 464,2 (M+1), 486,2 (M+Na).

EJEMPLO 15.34

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(5-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(5-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (28,3% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,86, 7,78-7,75, 7,28-7,22, 7,12-7,08, 7,02, 4,08-4,01, 3,91-3,86, 3,82-3,68, 3,55-3,46, 3,38, 1,73-1,65, 1,56-1,48, 0,94.

EJEMPLO 15.35

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (63,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08, 7,85, 7,48-7,46, 7,41-7,32, 7,02, 4,08-4,05, 3,95-3,88, 3,80-3,68, 3,52-3,45, 3,35, 1,73-1,68, 1,51, 0,94.

EJEMPLO 15.36

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-FLUORO-6-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(6-fluoro-2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (16,8% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06, 7,85, 7,57-7,55, 7,39-7,36, 7,01, 4,04-3,94, 3,86-3,79, 3,49, 3,44-3,36, 1,73-1,68, 1,52, 0,94.

EJEMPLO 15.37

(3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,6-DIFLUOROBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del 6- ácido cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2,6-difluorofenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (42,2% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 7,85, 7,44-7,38, 7,03-6,97, 4,0-3,99, 3,86-3,83, 3,52-3,48, 1,73-1,67, 1,51, 0,94.

EJEMPLO 15.38

(2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2,2,3,3-TETRAMETILCICLOPROPANOCARBONIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (35% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07, 8,01, 7,01, 3,91-3,89, 3,81-3,65, 3,57, 1,21, 1,19, 0,79-,072, 0,49-0,46, 0,11-0,10. MS (ES+) *m/z* 400 (M+1).

EJEMPLO 15.39

(2-METILCICLOPROPILMETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-metilciclopropilmetil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (26% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06, 7,96, 7,75, 7,65, 7,58, 7,38, 7,01, 4,04-4,10, 3,86-3,93, 3,69-3,83, 3,25-3,42, 1,12, 1,05, 0,71-0,80, 0,64-0,72, 0,39-0,45, 0,25-0,30. MS (ES+) *m/z* 448 (M+1).

EJEMPLO 15.40

4-[6-(3-METILBUTILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZINE-1-CARBOXILATO DE T-BUTILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-metilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (83% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,86, 6,97, 3,75, 3,56-3,63, 3,49, 1,65-1,76, 1,52, 0,94. MS (ES+) *m/z* 378 (M+1).

EJEMPLO 15.41

(2-CICLOBUTILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (2-ciclobutiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (47% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02, 7,74, 7,73, 7,57, 7,35, 6,98, 4,03, 3,89-3,66, 3,40-3,31, 2,36, 2,09-2,00, 1,92-1,57. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 134,3, 132,4, 129,5, 127,2, 127,0, 126,9, 126,8, 126,7, 125,5, 121,8, 112,6, 46,4, 44,6, 44,5, 41,3, 37,6, 36,5, 33,7, 28,3, 18,6. MS (ES+) *m/z* 462,3 (M+1).

EJEMPLO 15.42

HEXILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la hexilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometil-fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (35% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02, 7,85, 7,72, 7,56, 7,34, 6,97, 4,00, 3,90-3,64, 3,48-3,28, 1,58, 1,29, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 134,3, 132,8, 129,5, 127,6, 127,2, 126,9, 125,4, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 39,4, 31,5, 29,5, 26,6, 22,6, 14,0. MS (ES+) *m/z* (%) 464 (M+1).

EJEMPLO 15.43

(3-CICLOBUTILPROPIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-ciclobutilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (28% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03, 7,85, 7,73, 7,57, 7,34, 6,99, 4,05, 3,89-3,65, 3,45, 3,33, 2,27, 1,99, 1,76, 1,58-1,39. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 162,8, 159,9, 145,4, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,7, 112,7, 46,4, 44,6, 44,5, 41,2, 39,4, 35,7, 34,1, 28,3, 27,2, 18,4. MS (ES+) *m/z* 475,9 (M+1).

EJEMPLO 15.44

HEPTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la heptilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometil-fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (41% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 7,85, 7,72, 7,58, 7,34, 6,98, 4,03, 3,94-3,64, 3,47-3,28, 1,58, 1,32-1,25, 0,84. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,5, 134,3, 132,4, 129,5, 126,9, 126,3, 125,4, 121,8, 112,6, 46,4, 44,5, 41,3, 39,4, 31,7, 29,6, 29,0, 26,9, 22,6, 14,1. MS (ES+) *m/z* 478,2 (M+1).

EJEMPLO 15.45

(4-CICLOPROPILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (4-ciclopropilbutil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico en lugar de la (3-ciclobutilpropil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico para reaccionar con piperazin-1-il-(2-trifluorometil-fenil)metanona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (21% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03,

7,86, 7,72, 7,58, 7,34, 6,98, 4,05, 3,89-3,62, 3,48-3,31, 1,64-1,41, 1,20, 0,60, 0,39-0,30, -0,04. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 162,9, 160,0, 145,4, 134,3, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,7, 125,4, 121,8, 112,6, 46,4, 44,6, 44,4, 41,2, 39,5, 34,4, 29,4, 27,0, 10,7, 4,4. MS (ES+) *m/z* 476,1 (M+1).

EJEMPLO 16

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-METIL-2-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBONIL}AMINO)PENTANOICO

Se agregó monohidruro de hidróxido de litio (25 mg, 0,595 mmol) a una solución de 4-metil-2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}-amino)pentanoato de metilo (130 mg, 0,256 mmol) en tetrahidrofurano(3 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas; se separó el THF por evaporación y el pH del residuo se ajustó a aproximadamente 6 con citric ácido al 5%. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener ácido 4-metil-2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)pentanoico (94 mg, 74%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17, 8,02, 7,78, 7,66-7,53, 7,38, 6,99, 6,72, 4,88-4,73, 4,25-3,60, 3,44-3,21, 1,79-1,06, 1,33-1,19, 1,03, 0,99.

EJEMPLO 17

SÍNTESIS DE CLORHIDRATO DE (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-{4-[1-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)ETIL]PIPERAZIN-1-IL}-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se agregó isopropóxido de titanio (0,6 ml, 2,0 mmol) a una solución de la 2-(ciclopropiletil)amida del ácido 6-piperazin-1-il-piridazin-3-carboxílico (282 mg, 1,02 mmol) y 2-(trifluorometil)acetofenona (0,23 ml, 1,53 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se agregó cianoborohidruro de sodio (130 mg, 1,96 mmol) y se continuó agitando por otras 13 horas. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (2,0 ml, 1,0 M). Luego de agitar por 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Una purificación via cromatografía rápida (flash) produjo la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-{4-[1-(2-trifluorometilfenil)etil]piperazin-1-il}-piridazin-3-carboxílico (126 mg). Este producto se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agregó entonces HCl en éter (7 M, 0,2 ml, 1,4 mmol). Esta mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 2 horas. Se recogió el precipitado de color blanco por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (104 mg, 21% de rendimiento). p.f. 158-163° C. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10, 8,81, 8,67, 7,90-7,81, 7,64, 7,40, 4,70-2,85, 1,69, 1,38, 0,72-0,58, 0,40-0,32, 0,023-0,02. MS (ES+) *m/z* 374,3 (M+1-HCl).

EJEMPLO 18

SÍNTESIS DE LA (2-OXO-2-FENILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,517 g, 1,03 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó de una vez 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-

3(1*H*)-ona (0,53 g) agitando en un baño de agua fría. Luego de agitar en un baño de agua fría por 15 minutos y luego a temperatura ambiente por 2 horas, la mezcla reaccionante se diluyó con dietiléter (20 ml). Se vertió entonces la mezcla en tiosulfato de sodio (1,176 g, 7,44 mmol) en una solución acuosa saturada de biocarbonato de sodio (29 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 15 ml) y agua (2 x 15 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron entonces con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron; el solvente se separó entonces al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, mediante eluciones en secuencia con hexano:acetato de etilo (1:1), hexano:acetato de etilo (1:2) y acetato de etilo puro. El producto se obtuvo como un polvo blanco (0,261 g, 51% de rendimiento). p.f. 196-198° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72, 7,97-8,06, 7,74, 7,47-7,66, 7,36, 6,99, 4,96, 4,02-4,11, 3,70-3,92, 3,27-3,42. ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 193,4, 167,7, 163,4, 160,0, 145,1, 134,6, 134,2, 134,0, 132,4, 129,6, 128,9, 128,0, 127,2, 126,9, 126,8, 112,3, 46,4, 44,7, 44,4, 41,3. MS (ES+) *m/z* 498 (M+1).

EJEMPLO 19

SÍNTESIS DE ACETATO DE 1-FENIL-2-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETIL-BENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBONIL}AMINO)ETILO

A una solución de (2-hidroxi-2-feniletil)amida de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol) en cloroformo (2 ml), se agregaron anhidrido acético (0,25 ml), trietilamina (0,25 ml) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg). Luego de agitar a temperatura ambiente por 6 horas, la mezcla reaccionante se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El producto crudo obtenido después de separar el el solvente se purificó por cromatografía en columna eluyendo en secuencia con hexano:acetato de etilo en proporciones 1:1 y 1:2 para obtener un polvo blanco (49,6 mg, 91,5% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10, 8,04, 7,75, 7,65, 7,57, 7,40-7,28, 7,00, 5,92, 4,07, 3,98, 3,90, 3,82-3,68, 3,36, 2,10. MS (ES+) *m/z* 508 (M+1).

EJEMPLO 19.1

ACETATO DE 1,1-DIMETIL-3-({6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBONIL}AMINO)PROPILO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar la (3-hidroxi-3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico en lugar de la (2-hidroxi-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico para reaccionar con anhidrido acético, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (80% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05, 8,01, 7,75, 7,65, 7,57, 7,37, 6,99, 4,06, 3,88, 3,81-3,67, 3,58, 3,36, 2,06, 2,01, 1,52. MS (ES+) *m/z* 508 (M+1).

EJEMPLO 20

SÍNTESIS DE LA (2-METOXI-3,3-DIMETILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-

trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (81,6 mg, 0,17 mmol) en THF (1,0 ml) se agregó hidruro de sodio (5,0 mg, 0,19 mmol) seguido de yoduro de metilo (15 ml, 0,26 mmol). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y se separó entonces el solvente. El material gomoso se diluyó con diclorometano (5 ml), se lavó con agua (2 x 2 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se separó el sólido por filtración. Luego de que se concentró el solvente a sequedad, se trató el material crudo en una columna cromatográfica eluyendo secuencialmente con acetato de etilo:hexano (1:1) y acetato de etilo para obtener 25,3 mg (30%) del producto como un sólido. p.f. 65-68° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,69, 7,62, 7,53, 7,33, 6,98-6,93, 4,18-3,59, 3,48, 3,41, 3,37-3,26, 3,18, 3,03-2,98, 1,76, 0,98, 0,75. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 166,4, 158,9, 149,8, 149,3, 134,3, 132,4, 129,5, 129,4, 129,3, 129,1, 127,2, 126,9-126,7, 112,7, 88,1, 61,7, 61,4, 52,7, 52,0, 46,4, 44,7, 44,6, 44,5, 44,4, 41,3, 41,2, 40,5, 35,8, 35,3, 35,0, 26,0, 25,9, 25,7. MS (ES+) *m/z* 508 (M+1).

EJEMPLO 21

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[3,5-DIMETIL-4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de la (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxílico (0,40 g, 1,33 mmol) en diclorometano (15 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,34 g, 0,46 ml, 2,66 mmol) seguido de cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (0,31 g, 0,22 ml, 1,46 mmol) a temperatura ambiente. La solución reaccionante se agitó por 16 horas y se vertió en agua fría (10 ml). La capa orgánica se extrajo con diclorometano (50 ml) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 10 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. Luego de filtrar, el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo (100%) para obtener 0,18 g de un sólido incoloro (28% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03-7,91, 7,70, 7,63-7,49, 7,32, 6,99-6,95, 5,00, 4,39-4,22, 3,64, 3,55-3,47, 3,39-3,17, 1,51-1,38, 1,24-1,14, 0,76-0,67, 0,42, 0,05. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168,0, 163,0, 160,9, 144,9, 132,3, 131,9, 129,4, 129,3, 127,2, 127,0, 126,8, 111,5, 50,4, 49,1, 48,7, 48,5, 48,2, 45,5, 45,3, 39,6, 34,6, 20,2, 19,5, 8,6, 4,2.

EJEMPLO 22

SÍNTESIS DE LA PENTILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[2,5-DIMETIL-4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una mezcla de pentilamida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (304 mg, 1,00 mmol) en 2-propanol (12 ml) se agregó 2,5-dimetilpiperazina (1,37 g, 12,0 mmol). La mezcla reaccionante se mantuvo bajo reflujo por 2 days. Se agregaron otros 0,25 g de 2,5-dimetilpiperazine y 1,0 ml de trietilamina a la mezcla reaccionante y se continuó calentando por otras 24 horas. La mezcla reaccionante se enfrió entonces a temperatura ambiente y se separó el solvente en un evaporador rotatorio. A la solución del material crudo en diclorometano (20 ml) se agregó una solución de cloruro de 2-trifluorometilbenzoilo (0,63 g, 3,00 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La capa orgánica se diluyó con diclorometano (50 ml) y entonces se lavó con HCl al 10% y se secó sobre $MgSO_4$.

Luego de filtrar, se concentró el filtrado al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo (100%) para obtener 300 mg (31% de rendimiento) del producto como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74-7,43, 7,36-7,24, 5,17-5,04, 4,91-4,79, 4,52, 4,52, 3,68-3,57, 3,54-3,44, 3,39-3,11, 2,93, 2,85-2,71, 1,36-1,31, 1,27-1,15, 1,23-1,05.

EJEMPLO 23

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 2-{4-[6-(2-CICLOPROPILETILCARBAMOIL)PIRIDAZIN-3-IL]PIPERAZIN-1-CARBONIL}BENZOICO

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (0,066 g, 1,57 mmol) a una solución de 2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazin-1-carbonil}benzoato de metilo (0,230 g) en tetrahidrofurano(10 ml) y agua (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó el THF al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se neutralizó mediante la adición de una solución de HCl al 5%, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó de diclorometano y hexanos para obtener 0,107 g del compuesto del título (42% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67, 9,07-7,87, 7,54, 7,41, 7,26-7,24, 6,85, 4,12-3,27, 1,55-1,40, 0,77-0,64, 0,50-0,34, 0,13-0,01; ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,7, 168,2, 163,2, 159,9, 145,0, 137,7, 133,1, 131,2, 129,2, 127,9, 127,2, 126,6, 112,6, 46,2, 44,1, 41,4, 39,7, 34,4, 8,6, 4,2; MS (ES+) *m/z* 424,2 (M+1).

EJEMPLO 24

SÍNTESIS DE LA 2,2-(DIMETILCICLOPROPILMETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (1,00 mmol) en diclorometano (20 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,60 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,203 g, 1,50 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (0,384 mg, 2,00 mmol). La mezcla resultante se agitó por 15 min, se agregó entonces 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina (0,149 mg, 1,5 mmol). Se siguió agitando durante otras 24 h. La mezcla reaccionante se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó entonces sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Una purificación mediante cromatografía rápida (flash) sobre gel de sílice (acetato de etilo) y recristalización desde acetato de etilo y hexanos produjo el compuesto del título (0,089 g, 19%). p.f. 132-134° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06-8,02, 1,90-7,80, 7,75, 7,64-7,52, 7,34, 6,98, 4,05-3,33, 1,11, 1,04, 0,89-0,79, 0,50-0,46, 0,16-0,13; ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 162,7, 159,9, 145,4, 134,2, 132,3, 129,5, 127,2, 126,8, 125,4, 121,8, 112,5, 46,3, 44,6, 44,4, 40,5, 27,1, 23,5, 19,9, 18,7, 15,9; MS (ES+) *m/z* 462 (M+1).

EJEMPLO 24.1

(2-TIOFEN-2-IL-ETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-tiofen-2-il-etilamina en lugar de 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina para reaccionar con ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico,

se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (40% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01, 7,73, 7,58, 7,34, 7,12, 6,98, 6,90, 6,84, 4,03, 3,89-3,55, 3,33, 3,12. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 163,1, 160,0, 145,2, 141,1, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 127,0, 126,9, 125,3, 123,9, 121,8, 112,5, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3, 40,9, 30,9. MS (ES+) *m/z* 490,0 (M+1).

EJEMPLO 24.2

(6-CLOROPIRIDAZIN-3-IL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 3-amino-6-cloropiridazina en lugar de 2,2-(dimetilciclopropil)metilamina para reaccionar con ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (8% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,75, 8,62, 8,06, 7,75-7,50, 7,36, 7,03, 4,12-3,76, 3,36. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,7, 162,2, 160,1, 154,0, 152,3, 143,8, 134,1, 132,4, 129,7, 129,6, 127,3, 127,2, 126,94, 126,88, 126,7, 120,7, 112,2, 46,3, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+) *m/z* 492,1 (M + 1).

EJEMPLO 25

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPIL-2-OXOETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se agregó periodinano de Dess-Martin (0,55 g, 1,3 mmol) a una solución de (2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido (6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,50 g, 1,07 ácido mmol),. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h, entonces se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con solución $Na_2S_2O_3$ al 10%, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida (flash) y se recristalizó desde acetato de etilo-hexanos para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 87% (0,43 g). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45-8,41, 8,02, 7,72, 7,63-7,51, 7,34, 7,00, 4,48, 4,47-3,28, 2,00-1,94, 1,18-1,11, 1,10-0,82. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 204,4, 167,6, 163,1, 159,8, 144,9, 134,2, 132,3, 129,5, 129,0, 127,5, 127,2, 126,9, 121,8, 118,1, 112,4, 49,5, 46,3, 44,6, 44,4, 41,2, 18,7, 11,4. MS (ES+) *m/z* 462,0 (M+1).

EJEMPLO 26

SÍNTESIS DE LA (3-METILBUTIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-SULFAMOILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución helada de la (3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-metanosulfonilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,078 g, 0,17 mmol) en 5 ml de THF se agregó cloruro de metilomagnesio (0,071 ml, 0,212 mmol). La mezcla resultante se agitó por 15 minutos a 0° C y luego 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se enfrió nuevamente a 0° C y se agregó entonces tributilborano (0,255 ml, 0,255 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y entonces se calentó a reflujo por 18 h. Luego de que la mezcla se enfrió a 0° C, se agregaron acetato de sodio, agua e hidroxilamina del ácido *o*- sulfónico (0,067 g). La

mezcla se agitó por 3 h y entonces se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sodio saturado y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (flash) en columna utilizando metanol al 20% en acetato de etilo para obtener el producto del título (0,033 g, 42% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58, 7,98, 7,81, 7,75-7,68, 7,64-7,58, 7,43, 7,19, 4,03-3,88, 3,78-3,59, 3,21-3,20, 3,152-3,147, 1,65-1,50, 1,46-1,35, 0,85. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,1, 165,5, 161,7, 146,3, 139,1, 137,3, 135,5, 131,3, 130,9, 128,8, 127,9, 114,4, 45,6, 45,2, 44,96, 42,6, 39,5, 38,8, 27,1, 22,9. MS (ES+) *m/z* 460,1 (M+1).

EJEMPLO 27

SÍNTESIS DE LA (4-CLOROFENIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Se agregó 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,105 g, 0,60 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,190 g, 0,50 mmol) y metilmorfolina (0,07 ml, 0,63 mmol) en THF (10 ml). La mezcla reaccionante se agitó a 0° C por 15 min y a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó entonces 4-cloroanilina (0,0765 g, 0,60 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 20 h, la mezcla reaccionante se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Una purificación mediante cromatografía rápida (flash) y recristalización desde acetato de etilo/hexanos produjo el compuesto del título con un rendimiento del 67% (0,164 g). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79, 8,08, 7,82-7,55, 7,36-7,28, 7,02, 4,10-4,00, 3,93-3,68, 3,35. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 160,7, 160,0, 144,8, 136,2, 134,2, 132,4, 129,5, 129,2, 129,1, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 120,7, 112,6, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2. MS (ES+) *m/z* 490,1 (M+1).

EJEMPLO 27.1

(5-CLOROPIRIDIN-2-IL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-amino-5-cloropiridina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (36% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,32, 8,32, 8,27, 8,08, 7,83-7,47, 7,36, 7,02, 4,11-4,03, 3,92-3,71, 3,36. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 161,4, 160,0, 149,4, 146,9, 144,4, 137,8, 134,1, 132,4, 129,5, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 114,5, 112,2, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2. MS (ES+) *m/z* 491,0 (M+1).

EJEMPLO 27.2

(2,2-DIFLUORO-2-PIRIDIN-2-ILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2,2-difluoro-2-piridin-2-iletilamina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (49%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65, 8,27, 8,01, 7,81-7,46, 7,38-7,32, 6,96, 4,43-4,31, 4,12-3,64, 3,32. ^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 163,3, 159,9, 153,4, 153,1, 149,4, 144,8, 137,2, 134,2, 132,3, 129,5,

127,4, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 126,3, 125,4, 125,2, 121,95, 121,81, 120,6, 120,5, 118,7, 115,5, 112,4, 46,3, 44,5, 44,4, 43,4, 43,0, 42,6, 41,2; MS (ES+) *m/z* 521,2 (M+1).

EJEMPLO 27.3

(2,2-DIFLUORO-2-FENILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2,2-difluoro-2-feniletilamina en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (53%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17, 8,00, 7,71, 7,64-7,50, 7,41-7,27, 6,97, 4,17-4,01, 3,89-3,66, 3,33. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 163,2, 159,9, 144,6, 134,6, 134,1, 132,3, 130,3, 129,5, 128,5, 127,3, 127,2, 126,8, 125,3, 121,8, 120,3, 117,1, 112,4, 46,3, 45,3, 44,5, 44,3; MS (ES+) *m/z* 520,2 (M+1).

EJEMPLO 27.4

[2-(3-FLUOROFENIL)-2-HIDROXIETIL]AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-amino-1-(3-fluorofenil)etanol en lugar de 4-cloroanilina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (34%). p.f. 117-119 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25, 8,98, 7,72, 7,64-7,52, 7,35-7,23, 7,14-7,10, 6,97-6,78, 4,93, 4,05-3,31, 3,31. ^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 164,5, 164,3, 161,3, 159,9, 144,8, 144,6, 144,5, 134,1, 132,3, 130,0, 129,9, 129,5, 127,5, 127,2, 127,1, 126,9, 126,8, 126,7, 125,4, 121,8, 121,4, 114,7, 114,4, 113,0, 112,7, 112,4, 73,1, 47,5, 47,0, 46,3, 44,5, 44,3, 41,2; MS (ES+) *m/z* 518,3 (M+1).

EJEMPLO 28

SÍNTESIS DE LA PIRIDIN-2-ILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL) PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A una solución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,400 g, 1,052 mmol) se agregó DMF (0,03 ml) y cloruro de tionilo (0,5 ml). La mezcla reaccionante se mantuvo a reflujo a 70° C por 17,5 h. La mezcla se evaporó y el residuo se secó durante toda la noche. El residuo seco se disolvió en diclorometano (8 ml) como una solución stock del cloruro ácido para el paso siguiente de la reacción.

A una solución de 2-aminopiridina (0,038 g, 0,395 mmol) y trietilamina (0,1 ml) en diclorometano (2 ml) se agregó por goteo la anterior solución stock del cloruro ácido (0,1315 M, 2 ml, 0,263 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente por 4 h y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 37% (0,044 g). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,30, 8,35, 8,09, 7,75-6,69, 7,65-7,52, 7,35, 7,09-6,96, 4,10-4,02, 3,92-3,71, 3,35. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,7, 161,5, 160,1, 151,1, 148,3, 144,8, 138,2, 134,2, 132,4, 129,6, 127,2, 126,9, 126,8, 125,5, 121,8, 119,9, 114,0, 112,2, 46,4, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+) *m/z* 457,3 (M+1).

EJEMPLO 28.1

PIRIDAZIN-3-ILAMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar piridazin-3-ilamina en lugar de 2-aminopiridina para reaccionar con cloruro de 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carbonilo, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (17,3% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,81, 9,05, 8,70, 8,13, 7,87-7,57, 7,39, 6,95, 4,16-3,80, 3,40. ^{13}C RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 167,7, 162,3, 160,1, 148,6, 144,1, 132,4, 129,6, 128,1, 127,2, 126,9, 118,3, 112,1, 43,4, 44,6, 44,3, 41,3. MS (ES+) *m/z* 458,3 (M+1).

EJEMPLO 28.2

(2-PIRIDIN-2-ILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-piridin-2-iletilamina en lugar de 2-aminopiridina para reaccionar con cloruro de 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonilo, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (30%). p.f. 151-154 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07, 8,78, 8,43, 7,99-7,61, 7,52, 7,34, 3,79-3,60, 3,35-3,14. MS (ES+) *m/z* 485,3 (M+1).

EJEMPLO 29

SÍNTESIS DE LA (BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-METIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A, Una solución de ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico (0,300 g, 0,789 mmol) en diclorometano (12 ml) y THF (6 ml) se enfrió a 0° C. Se cargó *N*-metilmorfolina (0,806 g, 0,789 mmol), seguido de una adición por goteo de cloroformiato de isobutilo (0,109 g, 0,789 mmol). La mezcla se evaporó luego de agitar a 0° C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 1,5 h. El residuo se disolvió en diclorometano (60 ml) y la solución se enfrió a 0° C. Agitando, se agregó agua (5 ml) a la solución. La mezcla se transfirio prontamente a un embudo de separación de 100 ml. Luego de separarla rápidamente del agua, la capa orgánica se evaporó a 10° C. Se disolvió entonces el residuo seco en diclorometano seco (15 ml) y quedó listo para el próximo paso de la reacción.

B, A la anterior solución stock anhidra mezclada (0,053 M, 5 ml, 0,263 mmol) se agregó por goteo una solución de piperonilamina en diclorometano (0,5 M, 0,52 ml, 0,26 mmol), a temperatura ambiente, durante un período 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título con un 93% rendimiento del (0,136 g).

EJEMPLO 30

SÍNTESIS DE LA(PIRIDIN-2-IL-METIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Una mezcla de 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxilato de metilo (0,099 g, 0,25 mmol), piridin-2-il-metilamina (0,7 ml) y cianuro de sodio (0,245 g,

0,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 48% (0,057 g). p.f. 179-181° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81, 8,59, 8,12, 7,78-7,50, 7,37, 7,21-7,13, 6,93, 4,83, 4,17-3,66, 3,37. ^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 163,3, 160,0, 156,5, 149,0, 145,3, 137,0, 134,2, 132,4, 129,5, 127,2, 122,5, 121,9, 112,3, 46,4, 44,6, 44,4, 41,3. MS (ES+) *m/z* 471 (M+1).

EJEMPLO 30.1

(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-ETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30, haciendo solamente los cambios necesarios para utilizar 2-benzo[1,3]dioxol-5-iletilamina en lugar de piridin-2-ilmetilamina, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (99%). p.f. 162-164° C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02, 7,89, 7,72, 7,64-7,51, 7,34, 6,97, 6,72-6,63, 5,89, 4,10-3,63, 3,34-3,31, 2,81. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 163, 159,9, 147,7, 146,1, 145,2, 134,2, 132,4, 132,3, 129,5, 127,2, 127,1, 126,9, 126,8, 126,7, 121,6, 112,4, 109,0, 108,4, 100,8, 46,3, 44,5, 44,4, 41,2, 40,8, 35,5. MS (ES+) *m/z* 528,2 (M+1).

EJEMPLO 31

SÍNTESIS DE LA (2-CICLOPROPILETIL)AMIDA DEL ÁCIDO 6-[4-(2-TRIFLUOROMETILTIOBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIDAZIN-3-CARBOXÍLICO

A, Una mezcla de 4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,58 g, 10,0 mmol) y reactivos de Lawesson (2,12 g, 5,2 mmol) en tolueno se calentó a reflujo por 4 h y entonces se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (flash) en columna para obtener 4-(2-trifluorometiltiobenzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,87 g, 76%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64, 7,54, 7,42, 7,21, 4,53-4,45, 4,27-4,19, 3,71-3,25, 1,42.

B, Una solución de 4-(2-trifluorometiltiobenzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 5,61 mmol) en diclorometano y ácido trifluoroacético (30 ml, 2:1) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes se separaron por evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y con salmuera, se secó sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentró para obtener piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanotiona (1,47 g, 5,36 mmol) que se utilizó directamente para el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

C, Una mezcla de piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanotiona (1,1 g, 4,0 mmol), (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,98 g, 3,98 mmol), K_2CO_3 (0,83 g, 6,0 mmol) y *n*-Bu_4NI (0,010 g) en dioxano (10 ml) se calentó a reflujo por 21 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna y recristalization desde acetato de etilo y hexanos para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 76% (1,42 g). p.f. 117-120 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05-7,93, 7,65, 7,55, 7,44, 7,24, 6,98, 4,61-4,40, 3,98-3,40, 1,51-1,47, 0,73-0,64, 0,44-0,35, 0,07-0,01. ^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$) δ 197,0, 162,8, 159,6, 145,6, 140,2, 132,4, 128,8, 127,2, 127,0, 126,9, 125,5, 124,8, 124,4, 124,0, 121,8, 112,5, 50,4, 47,6, 44,2, 43,6, 40,0, 39,6, 34,4, 8,6, 4,2. MS (ES+) *m/z* 464,0 (M+1).

EJEMPLO 32

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante los procesos de síntesis anteriormente descritos:

(2-fenoxietil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[3-(4-fluorofenil)propil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

1-[3-(4-fluorofenil)propil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

3-ciclopentil-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}propionamida;

fenetilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-trifluorometilpiridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-carbamoilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-carbamoilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

m-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

p-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

o-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-propilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-propilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(4-isopropilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-isopropilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciano-3-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,4-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,6-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,3-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3,5-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3,4-dimetil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-etil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-etil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-fluoro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-fluoro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-fluoro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-fluoro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-fluoro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,4-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3,4-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,3-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,6-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(7*H*-purin-6-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

pirazin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

indan-1-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-

carboxílico;

(1*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metil-isoxazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-metil-isoxazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-metil-1H-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

pirimidin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

pirazin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-metil-pirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-oxo-1,3-diazabiciclo[3,1,0]hex-3-en-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

tiazol-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

indan-5-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

piridin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

piridin-3-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

piridin-4-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(6-oxo-1,6-dihidro[1,3,5]triazin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-fluoro-piridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-ciano-piridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4,6-dimetilpirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-piridin-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-indol-6-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-indol-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-indazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-indazol-6-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-metil-tiazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-tioxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(6-metilpiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(6-metoxipiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-cloro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-3-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-

il]piridazin-3-carboxílico;

(4-cloro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-cloro-3-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-cloro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-5-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-cloro-2-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-difluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,6-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

fenilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-cloro-2-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-dimetoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-4-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoato de metilo;

ácido 4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoico;

2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoato de metilo;

ácido 2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoico;

(3,4-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}úrea.

EJEMPLO 33

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 inmendiato 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, $MgCl_2$5 mM y EDTA 0,1 mM utilizando 4 golpes de un homogenizador de tejidos Potter-Elvehjem. Se centifugó 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 microsomática 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 mitocondríaca. 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 preincubado que contenían 0,20 µCi del ácido graso sustrato (ácido 1-^{14}C 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 grasos grasos libres que fueron adicionalmente metilados utilizando BF_3 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 ^{14}C) 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 estearoil-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.

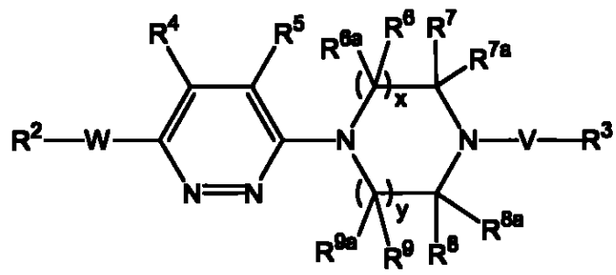
* * * * *

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 estearoil-CoA desaturasa humana (hSCD) que comprende contactar una fuente de hSCD con un compuesto de la fórmula (I):



(I)

que se caracteriza porque:

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

W es $-C(O)N(R^1)-$; $-C(O)N[C(O)R^{1a}]-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo;

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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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 caracterizada 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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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 caracterizada 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^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos

forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

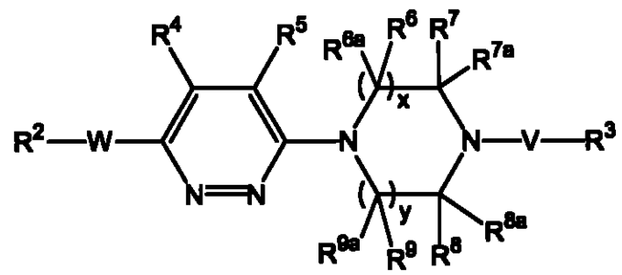
o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

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

cada R^{12} 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.

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):



(I)

que se caracteriza porque:

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

W es $-C(O)N(R^1)-$; $-C(O)N[C(O)R^{1a}]-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ o $-N(R^1)C(O)-$;

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo;

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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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 caracterizada 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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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 caracterizada 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^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos, no formen un grupo oxo;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno;

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

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

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 diabetes tipo II, tolerancia disminuida a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, hígado adiposo, esteatohepatitis no alcohólica, 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.

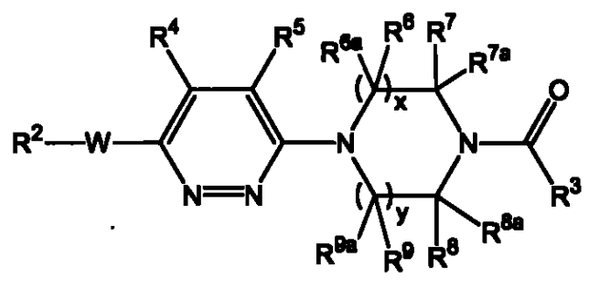
6. El método de la Reivindicación 4 que se caracteriza porque la enfermedad o afección es la obesidad.

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):



(II)

que se caracteriza porque:

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

W se selecciona de -C(O)N(R^1)- y -N(R^1)C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_7-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_{13}-C_{19}, heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

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

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, alcoxi C_3-C_{12}, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_1, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_5-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

o R^3 es una estructura de múltiples anillos con 2 a 4 anillos caracterizada 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^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

incluidos 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 1;

W se selecciona de -C(O)N(R^1)- y -N(R^1)C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_7-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12},

cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_{13}-C_{19}, heterociclilalquilo C_3-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, trihaloalquilo C_1-C_8, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, alcoxi C_3-C_{12}, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_5-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, trihaloalquilo C_1-C_6, trihaloalcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, halo, ciano, nitro, hidroxi, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

12. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:

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

R^1 es hidrógeno;

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

R^3 es alquilo C_3-C_{12} o alquenilo C_3-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

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

13. El compuesto de la Reivindicación 12 seleccionado del grupo que consiste en:

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-etilbutiril)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(3,3,3-trifluoro-2-metil2-trifluorometilpropionil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,2-dimetilpropionil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,2-dimetilbutiril)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,2-dimetilpentanoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluorobut-2-enoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-3-trifluorometilobut-2-enoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

14. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:

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

R^1 es hidrógeno;

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

R^3 es cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, trihaloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

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

15. El compuesto de la Reivindicación 14 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-(4-ciclobutanocarbonilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-(4-ciclohexanocarbonilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-metilciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(3-metilciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4-metilciclohexanocarbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-metilciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

16. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:

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

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

R^3 es hidroxialquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

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

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

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-trifluorometilbutiril)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutiril)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropionil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

18. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:

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

R^1 es hidrógeno;

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

R^3 es alcoxi C_3-C_{12};

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

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

19. El compuesto de la Reivindicación 18 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

4-[6-(3-metilbutilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazin-1-carboxlato de *t*-butilo; y

4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazin-1- carboxlato de *t*-butilo.

20. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:

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

R^1 es hidrógeno;

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

R^3 es aralquilo C_7-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo o trihaloalquilo C_1-C_6;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

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

21. El compuesto de la Reivindicación 20, es decir, (2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-{4-[2-(2-trifluorometilfenil)acetil]piperazin-1-il}piridazin-3-carboxílico.

22. El compuesto de la Reivindicación 11 que se caracteriza porque:

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

R^1 es hidrógeno;

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

R^3 es heterociclilo C_3-C_{12} o heteroarilo C_5-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_6, trihaloalquilo C_1-C_6 o aralquilo;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

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

23. El compuesto de la Reivindicación 22 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(piridin-2-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloro-4-trifluorometilpirimidin-5-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-metil-2-trifluorometilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloropiridin-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-metil-5-trifluorometiloxazol-4-carbonil)piperazin-1-

il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,6-dicloropiridin-3-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-pirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

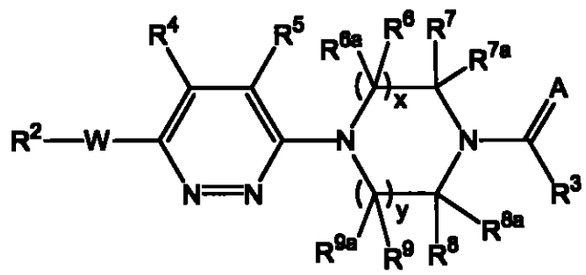
(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

24. 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 10.

25. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 10.

26. Un compuesto de la fórmula (III):



(III)

que se caracteriza porque:

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

A es oxígeno o azufre;

W se selecciona de -C(O)N(R^1)- y -N(R^1)C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

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}, alcoxi C_1-C_6, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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 caracterizada porque los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, 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, hidroxi, alquilo C_1-C_6, trihaloalquilo C_1-C_6, trihaloalcoxi C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, -N(R^{11})$_2$, -OC(O)R^{11},

-C(O)OR^{11}, -S(O)$_2$N(R^{11})$_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo, siempre que R^3 no sea fenilo sustituido con tienilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C$_1$-C$_3$;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C$_1$-C$_3$;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C$_1$-C$_3$; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C$_1$-C$_8$, cicloalquilo C$_3$-C$_8$, 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.

27. El compuesto de la Reivindicación 26 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno o azufre;

W se selecciona de -C(O)N(R^1)- y -N(R^1)C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C$_1$-C$_8$;

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$_{12}$, alcoxi C$_1$-C$_8$, alcoxialquilo C$_3$-C$_{12}$, cicloalquilo C$_3$-C$_{12}$, cicloalquilalquilo C$_4$-C$_{12}$, arilo, aralquilo C$_7$-C$_{12}$, heterociclilo C$_3$-C$_{12}$, heterociclilalquilo C$_3$-C$_{12}$, heteroarilo C$_1$-C$_{12}$ y heteroarilalquilo C$_3$-C$_{12}$;

cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C$_1$-C$_3$, -OR^{11}, -C(O)R^{11}, -OC(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -N(R^{12})$_2$, trihaloalquilo C$_1$-C$_8$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

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$_8$, trihaloalquilo C$_1$-C$_8$, trihaloalcoxi C$_1$-C$_8$, alquilsulfonilo C$_1$-C$_8$, -N(R^{12})$_2$, -OC(O)R^{11}, -C(O)OR^{11}, -S(O)$_2$N(R^{12})$_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C$_1$-C$_3$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C$_1$-C$_3$;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos forman un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente

de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

28. El compuesto de la Reivindicación 27 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno o azufre;

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

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3.

29. El compuesto de la Reivindicación 28 que se caracteriza porque:

R^2 es cicloalquilalquilo C_4-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo;

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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

30. El compuesto de la Reivindicación 29 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-(4-benzoilpiperazin-1-il)piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloro-5-fluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-bis-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,4-bis-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-difluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-fluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(3-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-metilciclopropilmetil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-dimetilaminobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloro-5-dimetilaminobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-diclorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

ciclobutilmetilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

acetato de 2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)-piridazin-3-il]piperazin-1-carbonil}fenilo;

(2-ciclopropil-2-hidroxietil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-fenilciclopropilmetil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-[4-(2-cianobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-{4-[2-(2-trifluorometilfenil)acetil]piperazin-1-il}piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-[3,5-dimetil-4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

2-{4-[6-(2-ciclopropiletilcarbamoil)piridazin-3-il]piperazin-1-carbonil}benzoato de metilo;

(2-ciclobutiletil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

ácido 2-{4-[6-(2-ciclopropil-etilcarbamoil)-piridazin-3-il]-piperazine-1-carbonil}-benzoico;

(2-ciclobutiletil)-amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclobutiletil)-amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(3-ciclobutilpropil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)-[1,4]diazepan-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometiltiobenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(4-ciclopropilbutil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico; y

(2,2-dimetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico.

31. El compuesto de la Reivindicación 28 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es alquilo C_1-C_{12} o alquenilo C_2-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ariloxi, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$;

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_8, trihaloalquilo C_1-C_8, trihaloalcoxi C_1-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_8.

32. El compuesto de la Reivindicación 31 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-nitrobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-clorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2,4-diclorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-aminobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[2-(4-clorofenoxi)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[2-(4-fluorofenoxi)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

pentilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)butirato de etilo;

pentilamida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-metilpentil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-fluoro-6-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-oxo-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-

carboxílico;

acetato de 1,1-dimetil-3-({6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)propilo;

(2-fenoxietil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

hexilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-metilpentil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-metilpentil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

pentilamida del ácido 6-[2,5-dimetil-4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

heptilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-sulfamoil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

hexilamida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropil-2-oxo-etil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 4-trifluorometil-6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico; y

pentil-4-enilamida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

33. El compuesto de la Reivindicación 28 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es hidroxialquilo C_2-C_{12}, hidroxalquenilo C_2-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo;

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_8, trihaloalquilo C_1-C_8, trihaloalcoxi C_1-C_8, alquilsulfonilo C_1-C_8, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_8.

34. El compuesto de la Reivindicación 33 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(4-hidroxibutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-hidroxi-3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

35. El compuesto de la Reivindicación 28 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es C_7-C_{12}aralquilo, donde la parte arilo del aralquilo grupo C_7-C_{12} está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo y arilo y la parte alquilo del grupo aralquilo C_7-C_{12} está opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, $-OR^{11}$ y $-OC(O)R^{11}$;

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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

36. El compuesto de la Reivindicación 35 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

[2-(2,4-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[2-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[2-(4-clorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[2-(3-clorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-fenilpropil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-bifenil-4-iletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-hidroxi-2-feniletil)-amida del ácido (*R*)-6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-hidroxi-2-feniletil)-amida del ácido (*S*)-6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

acetato de 1-fenil-2-({6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)etilo;

[3-(4-fluorofenil)propil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,2-difluoro-2-feniletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

[2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

37. El compuesto de la Reivindicación 28 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es alcoxi C_1-C_6 o alcoxialquilo C_3-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo o cicloalquilo C_3-C_6;

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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

38. El compuesto de la Reivindicación 37 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(2-etoxietil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

2-(2-ciclopropil-etoxi)-N-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-il}-acetamida.

39. El compuesto de la Reivindicación 28 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

40. El compuesto de la Reivindicación 39 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(4-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-carbamoil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-carbamoil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

m-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

p-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

o-tolilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-propilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-propilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(4-isopropilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-isopropilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciano-3-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,4-dimetil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-dimetil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,6-dimetil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,3-dimetil-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3,5-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3,4-dimetilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-etilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-etilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-fluoro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-fluoro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-fluoro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-fluoro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-fluoro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(3-fluoro-fenil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(4-fluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,4-difluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-difluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3,4-difluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2,3-difluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2,6-difluoro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-ciano-fenil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciano-fenil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-ciano-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-cloro-fenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-cloro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-3-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-5-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-cloro-2-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-cloro-3-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-cloro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-4-metilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-5-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-cloro-2-fluorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-

carboxílico;

d(2,5-difluorofenil)amida el ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,6-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-trifluorometilfenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

fenilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-cloro-2-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,5-dimetoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-4-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(4-metoxi-fenil)amida; del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metoxifenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoato de metilo;

ácido 4-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoico;

2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoato de metilo;

ácido 2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)-benzoico;

(3,4-diclorofenil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

41. El compuesto de la Reivindicación 28 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es C_1-C_{12}heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

42. El compuesto de la Reivindicación 41 que se caracteriza porque el heteroarilo C_1-C_{12} se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, purinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo y piridazinilo.

43. El compuesto de la Reivindicación 42 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(5-cloro-piridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-trifluorometilpiridin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(7*H*-purin-6-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

pirazin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(1H-tetrazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metil-isoxazol-5-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-metil-isoxazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

pirimidin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

pirazin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(4-metil-pirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-oxo-2,3-dihidro-pirimidin-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

[1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

tiazol-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

piridin-2-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

piridazin-3-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

piridin-3-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

piridin-4-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(6-oxo-1,6-dihidro-[1,3,5]triazin-2-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-fluoro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(5-ciano-piridin-2-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-indol-6-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-indol-4-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(1H-indazol-5-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-indazol-6-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(5-tioxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(1*H*-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(6-metilpiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(6-metoxipiridazin-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

(6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico.

44. El compuesto de la Reivindicación 28 que se caracteriza porque:

A es oxígeno;

R^2 es heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12} o heteroarilalquilo C_3-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$ y trihaloalquilo C_1-C_6;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por halo, trihaloalquilo C_1-C_6 o trihaloalcoxi C_1-C_6;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

45. El compuesto de la Reivindicación 44 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

indan-1-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-oxo-1,3-diaza-biciclo[3.1.0]hex-3-en-4-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

indan-5-ilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-il}-amida del ácido 5-[1,2]ditiolan-3-il-pentanoico;

(2-tiofen-2-iletil)-amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-carboxílico;

(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2,2-difluoro-2-piridin-2-iletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-piridin-2-iletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

(piridin-2-il-metil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

46. El compuesto de la Reivindicación 27 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno;

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

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3.

47. El compuesto de la Reivindicación 46 que se caracteriza porque:

R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3, trihaloalquilo C_1-C_6 o arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo.

48. El compuesto de la Reivindicación 47 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

4-ciclohexil-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}butiramida;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico;

{6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico; y

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico.

49. El compuesto de la Reivindicación 46 que se caracteriza porque:

R^2 es alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alcoxi C_1-C_8 o alcoxialquilo C_3-C_{12}, cada de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_8, cicloalquilo y arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C_1-C_8 o trihaloalcoxi C_1-C_8;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_8.

50. El compuesto de la Reivindicación 49 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

2-benciloxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida;

2-etoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida;

2-ciclopropilmetoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida;

2-(2-metoxietoxi)-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida;

N-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)acetamida;

3-metoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}propionamida;

3-fenoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}propionamida;

2-butoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida;

2-metil-1-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-ilcarbamoil}propilamina;

2-fenoxi-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}acetamida;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbamato de butilo;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbamato de propilo;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbamato de isobutilo;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbamato de etilo;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}amida del ácido hexanoico;

4-fluoro-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}benzamida;

{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbamato de 3,3-dimetilbutilo; y

{6-[4-(2-trifluorometilobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}carbamato de 2-ciclopropiletilo.

51. El compuesto de la Reivindicación 46 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, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_8, cicloalquilo y arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, trihaloalquilo C_1-C_8 o trihaloalcoxi C_1-C_8;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, aralquilo o arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo); y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_8.

52. El compuesto de la Reivindicación 51 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

4-(4-metoxifenil)-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilobenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}butiramida; y

3-(4-fluorofenil)-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilobenzoil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-il}propionamida.

53. El compuesto de la Reivindicación 29 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno;

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

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es ciclopropiletilo o ciclopropilmetilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno; y

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

54. El compuesto de la Reivindicación 53 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

ciclopropilmetilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

55. El compuesto de la Reivindicación 31 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno;

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

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con $-C(O)OR^{11}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

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

R^{11} es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

56. El compuesto de la Reivindicación 55 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

4-metil-2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-carbonil}amino)pentanoato de metilo;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-metilbutil)amida del ácido 6-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

ácido 4-metil-2-({6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carbonil}amino)pentanoico.

57. El compuesto de la Reivindicación 35 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno;

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

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es 2-feniletilo o 3-fenilpropilo donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro o $-OR^{11}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

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

R^{11} es hidrógeno, metilo, etilo o 1,1-dimetiletilo.

58. El compuesto de la Reivindicación 57 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

fenetilamida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[2-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

[2-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(3-fenilpropil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

[2-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico.

59. El compuesto de la Reivindicación 47 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno;

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

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo o ciclopentiletilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

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

60. El compuesto de la Reivindicación 59, es decir, 3-ciclopentil-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}propionamida.

61. El compuesto de la Reivindicación 49 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno;

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

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es C_1-C_8 alquilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

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

62. El compuesto de la Reivindicación 61, es decir 4-metilpentanoico del ácido {6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}amida.

63. El compuesto de la Reivindicación 51 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

A es oxígeno;

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

R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es 3-fenilpropilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

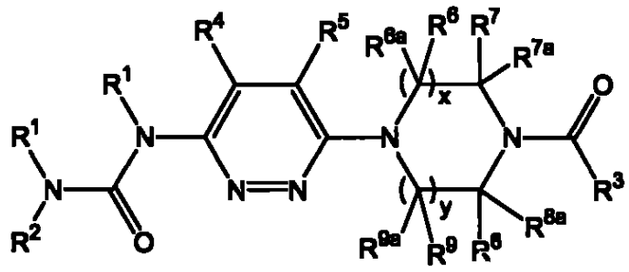
R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} son cada uno hidrógeno.

64. El compuesto de la Reivindicación 63, es decir 4-fenil-*N*-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}butiramida.

65. 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 26.

66. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 26.

67. Un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

que se caracteriza porque:

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

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}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, 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;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

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

68. El compuesto de la Reivindicación 67 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

cada R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

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

cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_3-C_{12}, alquenilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12}, hidroxialquenilo C_3-C_{12}, alcoxi C_3-C_{12}, alcoxialquilo C_3-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

donde cada uno de los grupos R^3 precedentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, trihaloalquilo C_1-C_6, trihaloalcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, halo, ciano, nitro, hidroxi, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos forman un grupo oxo mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

69. El compuesto de la Reivindicación 68 que se caracteriza porque:

R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_3 o arilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo.

70. El compuesto de la Reivindicación 69 seleccionado del grupo que consiste

en los siguientes:
1-(2-fenilociclopropil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-ciclopentil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}úrea;
1-(3-ciclopropilpropil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-ciclopropilmetil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-(2-ciclopropiletil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-(2-ciclopropiletil)-3-{6-[4-(2-fluoro-6-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-(2-ciclopropiletil)-3-{6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-ciclohexil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea
1-(2-ciclopropiletil)-3-{6-[4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea; y
1-(3-ciclopropilpropil)-3-{6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea.

71. El compuesto de la Reivindicación 68 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, $-OR^{11}$ o alquilo C_1-C_3;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo.

72. El compuesto de la Reivindicación 71 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-[3-(4-fluorofenil)propil]-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;
1-fenetil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}úrea;
1-(4-fluorobencil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea; y
1-(3,4-diclorobencil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea.

73. El compuesto de la Reivindicación 68 que se caracteriza porque:

R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^{11}$ o alquilo C_1-C_3;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo.

74. El compuesto de la Reivindicación 73 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
1-(4-fluorofenil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}úrea; y
1-(2-fluorofenil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea.

75. El compuesto de la Reivindicación 68 que se caracteriza porque:

R^2 es alquilo C_3-C_{12}, hidroxialquilo C_3-C_{12} o alcoxialquilo C_3-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^{11}$ o $-C(O)OR^{11}$;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6 y trihaloalcoxi C_1-C_6; y

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo o aralquilo.

76. El compuesto de la Reivindicación 75 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

3-(3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-piridazin-3-il}ureido)propionato de etilo;

1-butil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

1-(2-cloroetil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

1-{6-[4-(2,6-difluorobenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}-3-(3-metilbutil)úrea;

1-(3,3-dimetilbutil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

1-(2-isopropoxietil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

1-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

1-hexil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea;

1-heptil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea; y

1-(4-metilpentil)-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea

77. El compuesto de la Reivindicación 71 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es bencilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

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

78. El compuesto de la Reivindicación 77, es decir 1-bencil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea.

79. El compuesto de la Reivindicación 75 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno 1;

cada R^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^2 es pentilo;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y trifluorometilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo; y

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

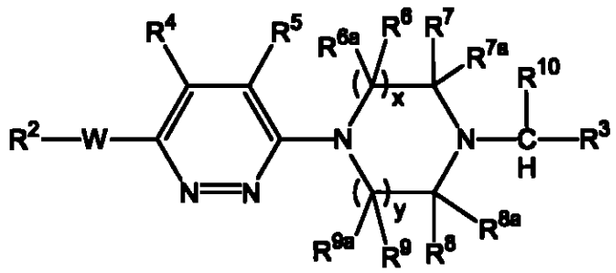
80. El compuesto de la Reivindicación 79, es decir 1-pentil-3-{6-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]piridazin-3-il}úrea.

81. 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 67.

82. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente

farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 67.

83. Un compuesto de la fórmula (Va):



(Va)

que se caracteriza porque:

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

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi e hidroxi;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, hidroxialquilo C_7-C_{12}, hidroxialquenilo C_2-C_{12}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_{13}-C_{19}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo 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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea $-C(O)-$, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} 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^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

siempre que R^2 no sea pirazinilo, piridinonilo, pirrolidinonilo o imidazolilo;

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

84. El compuesto de la Reivindicación 83 que se caracteriza porque:

x e y son cada uno independientemente 1;

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

cada R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_7-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, hidroxialquilo C_7-C_{12}, hidroxialquenilo C_2-C_{12}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, aralquilo C_{13}-C_{19}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C_1-C_3, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, trihaloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroarilcicloalquilo;

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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo C_3-C_{12}, heteroarilo C_1-C_{12} y heteroarilalquilo C_3-C_{12};

cada R^3 está 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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilcicloalquilo;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

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

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

85. El compuesto de la Reivindicación 84 que se caracteriza porque:

R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, trihaloalquilo C_1-C_6, $-OR^{11}$, C_1-C_3alquilo o arilo;

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, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$ y cicloalquilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aralquilo; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

86. El compuesto de la Reivindicación 85 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazin-

3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbencil)-piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(5-cloro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,5-diclorobencil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-[4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico;

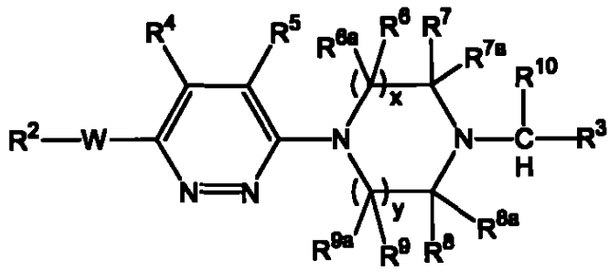
(3-ciclopropilpropil)amida del ácido 6-[4-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]piridazin-3-carboxílico; y

(2-ciclopropiletil)amida del ácido 6-{4-[1-(2-trifluorometilfenil)etil]piperazin-1-il}-piridazin-3-carboxílico.

87. 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 83.

88. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 83.

89. Un compuesto de la fórmula (Vb):



(Vb)

que se caracteriza porque:

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

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

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo o trifluorometilo; y alquilo C_2- C_8 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi y hidroxi;

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}, alcoxi C_1-C_{12}, alcoxialquilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquilalquilo C_4-C_{12}, arilo, aralquilo C_7-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, heterociclilalquilo 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_7-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, hidroxialquilo C_2-C_{12}, hidroxialquenilo C_2-C_{12}, alcoxi C_1-C_{12} o alcoxialquilo C_2-C_{12}

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano, nitro o $-N(R^{12})_2$;

R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o R^6 y R^{6a} juntos o R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos o R^9 y R^{9a} juntos forman un grupo oxo, siempre que cuando V sea -C(O)-, R^7 y R^{7a} juntos o R^8 y R^{8a} juntos no formen un grupo oxo, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

o uno de los R^6, R^{6a}, R^7 y R^{7a} junto con uno de los R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} forman un puente alquileno, mientras que los restantes R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} 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^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

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

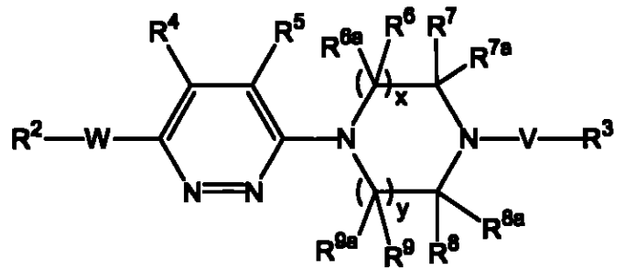
90. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por estearoil-CoA desaturasa (SCD) en un mamífero, que se caracteriza porque el método comprende administrar a un mamífero que la necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 89.

91. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 89.

000351

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 porque comprenden administrar a un mamífero que lo necesita un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde x, y, W, V, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}, R^9 y R^{9a} se definen en este documento. También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I).

500823_1/cjr

Xenon Pharmaceuticals Inc.

No. de Referencia del Abogado: 980057.405PC

SOLICITUD DE PATENTE PCT

"DERIVADOS DE LA PIRIDAZINA Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS"

Inventores: Nagasree Chakka
Mikhail Chafeev
Sultan Chowdhury
Jian-Min Fu
Duanjie Hou
Rajender Kamboj
Vishnumurthy Kodumuru
Shifeng Liu
Vandna Raina
Shaoyi Sun
Serguei Sviridov
Michael D. Winther
Zaihui Zhang
Melwyn Abreo
Mark W. Holladay
Wenbao Li
Sengen Sun
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; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/546,820, presentada el 23 de febrero de 2004; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/553,416, presentada el 16 de marzo de 2004; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/546,934, presentada el 23 de febrero de 2004; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/553,446, presentada el 16 de marzo de 2004; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/546,786, presentada el 23 de febrero de 2004; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/553,403, presentada el 16 de marzo de 2004; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/546,898, presentada el 23 de febrero de 2004; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/553,404, presentada el 16 de marzo de 2004; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/546,815, presentada el 23 de febrero de 2004; y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos, No. de Serie 60/553,491, presentada el 16 de marzo de 2004.

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. 500823_1

US EXPRESS MAIL NO.

000353

353

Attorney Docket No. 17243/005WO1

PATENT COOPERATION TREATY

Applicant: XENON PHARMACEUTICALS INC.

International Application No: PCT/US2004/024548

International Filing Date: 29 July 2004 (29.07.04)

Title: PYRIDAZINE 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***)

128657_1

000354

354

RECEIVED
FEB 14 2005
Seed Intellectual Property Law Group PLLC

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
SEED INTELLECTUAL PROPERTY
LAW GROUP PLLC
Attn. Roth, Carol J.
Suite 6300
701 Fifth Avenue
Seattle, WA 98104-7092
UNITED STATES OF AMERICA

WO - Demand Dec (Priority) May 30, 2005
ENTERED IN DOCKET

(.405) - Suppl. IDS. March 11, 2005
(.405cl)
ENTERED IN DOCKET

Applicant's or agent's file reference 980057.405PC	Date of mailing *(day/month/year)* 09/02/2005
International application No. PCT/US2004/024548	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant XENON PHARMACEUTICALS INC	International filing date *(day/month/year)* 29/07/2004

PCT - Volun. Amend. Apr. 9, 2005
ENTERED IN DOCKET

1. [x] 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 19:
   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 90*bis*.1 and 90*bis*.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 19 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 20 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 19 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	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Josef Ullrich

Form PCT/ISA/220 (January 2004) *(See notes on accompanying sheet)*

355

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
980057.405PC		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2004/024548	29/07/2004	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 3 sheets.

[X] 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,
   [X] 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,
   [X] 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.

000356
366

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/024548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D237/20 C07D237/24 A61K31/501 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 base 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 02/10154 A2 (ELI LILLY AND COMPANY; HERRON, DAVID, KENT; JOSEPH, SAJAN; MARQUART, A) 7 February 2002 (2002-02-07) claim 1	1-3
A	WO 01/62954 A2 (XENON GENETICS, INC; WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION; UNIVERSITY) 30 August 2001 (2001-08-30) page 51	1-91
P,A	WO 03/076422 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; VAN EMELEN, KRISTOF; ARTS, JANINE; BACKX, L) 18 September 2003 (2003-09-18)	1-91

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 January 2005	09/02/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Steendijk, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/024548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210154 A2	07-02-2002	AU 8043801 A	13-02-2002
		EP 1307444 A2	07-05-2003
		US 2004097491 A1	20-05-2004
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 03076422 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
		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 03075929 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

000358

358

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:	PCT
see form PCT/ISA/220	WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)
	Date of mailing (*day/month/year*) see form PCT/ISA/210 (second sheet)
Applicant's or agent's file reference: see form PCT/ISA/220	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US2004/024548	29.07.2004	30.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D237/20, C07D237/24, A61K31/501, A61P3/06

Applicant
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 43*bis*.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 66.1*bis*(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/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Steendijk, M Telephone No. +49 89 2399-8450

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US2004/024548

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:

360

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/024548

Box No. II Priority

1. ☐ The following document has not been furnished:

   ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(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 43*bis*.1 and 64.1). 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/US2004/024548

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. 1-9,24,56,81,87,90

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-9,24,56,81,87,90 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

000362

362

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/024548

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	4-91
	No:	Claims	1-3
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	4-91
	No:	Claims	1-3
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	10-23,25-64,66-80,82-86,88,89,91
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.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/US2004/024548

1) The present application relates to 3-(piperazin-1-yl)-pyridazine derivatives having human stearoyl-CoA desaturase inhibiting activity.

2) Cited documents:
D1: WO 02/10154 A2
D2: WO 01/62954 A2
D3: WO 03/076422 A1

Document D3 was published after the claimed priority; on the presumption that the priority is valid, this document is not considered as prior art.

3) Novelty
D1 describing heterocyclic amides as faxtor Xa inhibitors seems to anticipate the subject-matter of claims 1-3 considering the general definition of the method in claims 1-3 and the definition of compounds in D1 (in particular claim 1).

D2 describes assays for identifying stearoyl-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 the claims relate to new compounds or specific new applications of defined compounds an inventive step seems in principle acceptable, as no prior art suggests the defined compounds as solution to the problem of providing further stearoyl Co-A desaturase inhibitors.

5) Further observations
Claims 1-9,24,65,81,87 and 90 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 stearoyl-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 12 and following) and explicitly (e.g. multiring, aryl) opendended features; with such openended features subject-matter is comprised that is unlikely to solve any relevant technical problem.

Claims 1, 10, 26, 67, 83 and 89 comprise proviso's; should these proviso's exclude prior art, such prior art is to be mentioned in the description.
It is further observed that the proviso's in claims 10, 67, 83 and 89, in as far as V=CO is concerned, are not clear as V is not defined in the relevant formulae (the structures define CO and CHR10 at the position of V in claim 1).

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 16 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 46.1).

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 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is 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, on account 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 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

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.

FORM2220: <XR IRA/IB/EP/94 1 >

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 claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

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. Reference 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 19, 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), first sentence).

Consequence 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/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

ENEDOCID: <DE ISA220NOTES1 >

375

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 06007912 00000000 Folios: 374
Fecha (AMD): 2006-01-30 10:01:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06007912 00000000 Folios: 374
Fecha (AMD): 2006-01-30 10:01:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) 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 30 de 2006

376
368

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	6 7912
	Solicitud internacional	US2004/024548
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3361

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 por la sociedad XENON PHARMACEUTICALS INC., 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.

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 MAR. 2006
jramos