



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 097**

51 Int. Cl.:

C07D 271/10 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07733006 .6**

96 Fecha de presentación : **29.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2041100**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54

Título: **Ácidos 5-fenilamino-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonilamino-4-fenoxi-ciclohexancarboxílico sustituidos como inhibidores de la acetil coenzima a diacilglicerol aciltransferasa.**

30

Prioridad: **30.05.2006 US 809298 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2011

73

Titular/es: **ASTRAZENECA AB.**
151 85 Södertälje, SE

72

Inventor/es: **Butlin, Roger, John y**
Plowright, Alleyn

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 097 T3

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

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la acetil-CoA(acetil coenzima A):diacilglicerol aciltransferasa (DGAT1), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, métodos para el tratamiento de los estados patológicos asociados a la actividad de la DGAT1, a su uso como medicamentos y a su uso en la fabricación de medicamentos que se utilizarán para inhibir la DGAT1 en los animales homeotermos tales como los humanos. En particular, esta invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la obesidad en los animales homeotermos tales como los humanos, más en particular al uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para usarlos en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la obesidad en los animales homeotermos tales como los humanos.

La acil-CoA:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) se encuentra en la fracción microsómica de las células. Cataliza la última reacción de la vía del fosfato de glicerol, que se considera que es la vía principal de síntesis de triglicéridos en las células al facilitar la unión de un diacilglicerol con un acil-CoA (CoA unido a un ácido graso), lo que da lugar a la formación del triglicérido. Aunque no está claro si la DGAT es la etapa limitante para la síntesis de los triglicéridos, cataliza la única etapa de la vía que se encarga de producir este tipo de molécula [Lehner y Kuksis (1996) "Biosynthesis of triacylglycerols". *Prog. Lipid Res.* 35: 169-201].

Se han clonado y caracterizado dos genes de DGAT. Las dos proteínas codificadas catalizan la misma reacción, aunque no comparten ninguna homología de secuencia. El gen de DGAT1 se identificó mediante búsquedas de secuencias en bases de datos debido a su similitud con los genes de las acil-CoA:colesterol aciltransferasas (ACAT). [Cases et al. (1998) "Identification of a gene encoding an acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase, a key enzyme in triacylglycerol synthesis". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 13018-13023]. Se ha encontrado actividad DGAT1 en muchos tejidos de mamíferos, incluidos los adipocitos.

Debido a la ausencia previa de sondas moleculares, se sabe poco sobre la regulación de la DGAT1. Se sabe que la DGAT1 está bastante inducida durante la diferenciación de los adipocitos.

Los estudios con ratones genosustituidos han indicado que los moduladores de la actividad de la DGAT1 serían valiosos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y la obesidad. Los ratones con anulación de la DGAT1 (*Dgat1^{-/-}*) son viables y capaces de sintetizar triglicéridos, como prueban la trigliceridemia normal en el ayuno y la composición normal del tejido adiposo. Los ratones *Dgat1^{-/-}* tienen menos tejido adiposo que los ratones silvestres a nivel basal y son resistentes a la obesidad inducida por la dieta. La tasa metabólica es ~20% superior en los ratones *Dgat1^{-/-}* que en los ratones silvestres, con dietas tanto normales como con alto contenido en grasas [Smith et al (2000) "Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking DGAT". *Nature Genetics* 25: 87-90]. El aumento de la actividad física en los ratones *Dgat1^{-/-}* explica en parte su mayor gasto energético. Los ratones *Dgat1^{-/-}* también muestran un aumento de la sensibilidad a la insulina y un aumento del 20% en el ritmo de eliminación de la glucosa. La concentración de leptina disminuye un 50% en los ratones *Dgat1^{-/-}* en consonancia con la disminución del 50% de la masa de grasa.

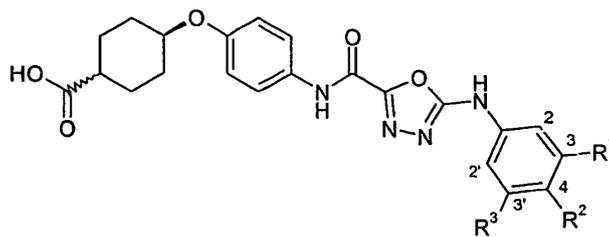
Cuando los ratones *Dgat1^{-/-}* se cruzan con ratones *ob/ob*, la descendencia muestra el fenotipo *ob/ob* [Chen et al (2002) "Increased insulin and leptin sensitivity in mice lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase" *J. Clin. Invest.* 109:1049-1055], lo que indica que el fenotipo *Dgat1^{-/-}* requiere que la vía de la leptina esté intacta. Cuando los ratones *Dgat1^{-/-}* se cruzan con ratones *Agouti* se observa una disminución de la masa corporal con una concentración normal de glucosa y una disminución del 70% en la concentración de insulina en comparación con los ratones silvestres, *agouti* u *ob/ob/ Dgat1^{-/-}*.

El trasplante de tejido adiposo desde un ratón *Dgat1^{-/-}* a uno silvestre le confiere resistencia a la obesidad inducida por la dieta y mejora el metabolismo de la glucosa en estos ratones [Chen et al (2003) "Obesity resistance and enhanced glucose metabolism in mice transplanted with white adipose tissue lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase" *J. Clin. Invest.* 111: 1715-1722].

Las solicitudes de patente internacional WO2004/047755 (Tularik y Japan Tobacco) y WO2005/013907 (Japan Tobacco y Amgen) describe heterociclos bicíclicos fusionados que contienen nitrógeno que son inhibidores de la DGAT-1. La patente japonesa JP2004-67635 (Otsuka Pharmaceuticals) describe compuestos fenílicos sustituidos con tiazolamido que están sustituidos adicionalmente con alquilfosfonatos y que inhiben la DGAT-1. La patente internacional WO2004/100881 (Bayer) describe compuestos bifenilamínicos sustituidos con imidazol, oxazol o tiazol que inhiben la DGAT-1.

Nuestra solicitud de patente internacional PCT/GB2005/004726 en tramitación con la presente describe compuestos de oxadiazol que inhiben la DGAT-1, incluidos dos compuestos similares a los compuestos de fórmula (I) de más abajo. Algunos de los compuestos de la PCT/GB2005/004726 también presentan actividad contra la enzima ACAT.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal del mismo, en el que

R^1 , R^2 y R^3 cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.

5 Hemos encontrado que, en los compuestos tales como los de la fórmula (I) anterior, la ausencia de un sustituyente en las posiciones 2 y 2' del anillo fenílico, tal y como se indicó anteriormente, conduce por lo general a una mejor selectividad por la enzima ACAT en comparación con los compuestos que llevan un sustituyente en alguna de las posiciones 2 o 2'.

10 Se apreciará que la fórmula (I) incluye compuestos en los que el grupo carboxi y el enlace oxi están tanto en disposición *cis* como en *trans*, en relación el uno con el otro, en el anillo ciclohexílico.

15 En esta memoria descriptiva, la terminología "alquilo" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como ramificada, si bien las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas únicamente para la versión de cadena lineal. Se aplica un convenio análogo a otras terminologías genéricas. Salvo que se indique otra cosa, la terminología "alquilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 1 a 10 átomos de carbono, adecuadamente con 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono.

En esta memoria descriptiva el término "alcoxi" significa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente en este documento, enlazado a un átomo de oxígeno.

20 Para evitar cualquier duda, debe entenderse que cuando en la presente especificación se califica un grupo como "ha sido definido anteriormente" o como "se le ha definido con anterioridad", dicho grupo incluye la primera y más extensa definición, así como cada una y todas las definiciones particulares para ese grupo.

Si no se ha mencionado antes, los sustituyentes optativos adecuados para un grupo particular son los mencionados para grupos similares en la presente memoria.

25 Un compuesto de fórmula (I) puede formar sales ácidas o básicas estables y, en tales casos, puede resultar apropiada la administración de un compuesto como una sal, y se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales tales como los que se describen a continuación.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos tales como metanosulfonato, tosilato, α -glicerofosfato, fumarato, hidrocloreuro, citrato, maleato, tartrato y (menos preferentemente) hidrobromuro. También son adecuadas las sales formadas con ácido fosfórico y ácido sulfúrico. En otro aspecto, las sales adecuadas son las sales básicas tales como sal de grupo (I) (metal alcalino), sal de metal de grupo (II) (alcalinotérreo), sal de amina orgánica, por ejemplo, trietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxietil)amina, *N*-metil-d-glucamina y aminoácidos tales como lisina. Puede haber más de un catión o anión según el número de funciones con carga y la valencia de los cationes o aniones.

Sin embargo, para facilitar el aislamiento de la sal durante la preparación, pueden preferirse las sales que son menos solubles en el disolvente elegido, tanto si son farmacéuticamente aceptables como si no.

35 Dentro de la presente invención, se sobreentiende que un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo puede presentar el fenómeno de tautomería y que los dibujos de las fórmulas de esta memoria descriptiva pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas. Se sobreentiende que la invención engloba cualquier forma tautomérica que inhiba la actividad de la DGAT1 y no queda limitada simplemente a una cualquiera de las formas tautoméricas utilizadas en los dibujos de las fórmulas.

40 También se encuentran en el alcance de la invención los profármacos de los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos.

Se conocen en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

5 c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); y

e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984).

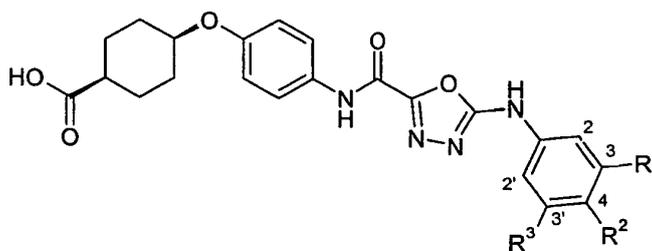
10 Ejemplos de tales profármacos son los ésteres, escindibles in vivo, de un compuesto de la invención. Un éster escindible in vivo de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o de animal para producir el ácido parental. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilo incluyen los ésteres de alquilo(C1-6), por ejemplo metilo o etilo; ésteres de alcóximetilo(C1-6), por ejemplo de metoximetilo; ésteres de alcanoximetilo(C1-6), por ejemplo de pivaloiloximetilo; ésteres de ftalidilo; ésteres de cicloalcoxycarbonilo(C3-8)alquilo(C1-6), por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolan-2-ilmetilo; ésteres de alcóxicarboniloxietilo(C1-6), por ejemplo de 1-metoxycarboniloxietilo; ésteres de aminocarbonilmetilo y la versiones mono- o di-*N*-(alquílicas(C1-6)) de los mismos, por ejemplo ésteres de *N,N*-dimetilaminocarbonilmetilo y ésteres de *N*-etilaminocarbonilmetilo; y puede formarse en cualquier grupo carboxi de los compuestos de esta invención. Un éster escindible in vivo de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o de animal para producir el grupo hidroxilo parental. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para hidroxilo incluyen ésteres de alcanóilo(C1-6), por ejemplo ésteres de acetilo; y ésteres de benzoílo en los que el grupo fenilo puede estar sustituido con aminometilo o mono- o di-alquil(C1-6)-aminometilo *N*-sustituido, por ejemplo ésteres de 4-aminometilbenzoílo y ésteres de 4-*N,N*-dimetilaminometilbenzoílo.

25 Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos compuestos de la fórmula (I) contienen un átomo de carbono y/o azufre asimétricamente sustituidos y, en consecuencia, pueden existir en, y aislarse como, formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Se sobreentiende que la presente invención engloba cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, poseyendo dicha forma propiedades útiles para la inhibición de la actividad de la DGAT1, siendo bien conocido en la técnica el modo de preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, síntesis quiral, resolución enzimática, biotransformación o separación cromatográfica con una fase estacionaria quiral) y el modo de determinar la eficacia en cuanto a la inhibición de la actividad de la DGAT1 mediante los ensayos convencionales que se describen más adelante en este documento.

35 También se sobreentiende que ciertos compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como por ejemplo formas hidratadas. Debe entenderse que la invención engloba todas dichas formas solvatadas que inhiben la actividad de la DGAT1.

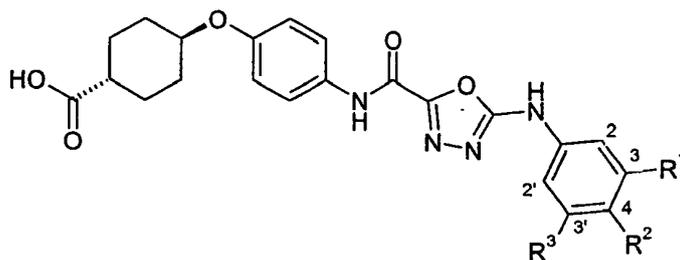
40 Tal y como se mencionó anteriormente, los autores de la invención han descubierto una serie de compuestos que tienen una buena actividad inhibidora de la DGAT1. Por lo general, poseen buenas propiedades físicas y/o farmacocinéticas. Los compuestos siguientes poseen propiedades farmacéuticas y/o físicas y/o farmacocinéticas preferentes.

En un aspecto, el grupo carboxi y los enlaces oxo están en una configuración *cis* en el anillo ciclohexílico para dar el compuesto de fórmula (IA):



(IA)

45 En otro aspecto, el grupo carboxi y los enlaces oxo están en una configuración *trans* en el anillo ciclohexílico para dar el compuesto de fórmula (IB):



(IB)

Las referencias de más arriba o de más adelante a un compuesto de fórmula (I) debe asumirse que también se aplican a los compuestos de fórmulas (IA) y (IB).

5 En una realización de la invención, se dan a conocer compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB); en una realización alternativa, se dan a conocer sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB). En otra realización, se dan a conocer profármacos, particularmente ésteres escindibles in vivo, de compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB). En otra realización, se dan a conocer sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los profármacos de los compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB). Los valores particulares de los sustituyentes en los compuestos de las fórmulas (I), (IA) y (IB) son los que vienen a continuación. Estos valores se pueden utilizar cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones, definidos anteriormente o de ahora en adelante.

1) R² se selecciona entre flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.

2) R² se selecciona entre flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.

3) R² es flúor, difluorometoxi o trifluorometoxi, preferentemente flúor.

15 4) R² es flúor o cloro, preferentemente flúor.

5) Si R² es ciano, entonces al menos uno de R¹ y R³ no es hidrógeno.

6) R¹ es hidrógeno o flúor.

7) R³ es hidrógeno o flúor.

8) R² es flúor y R¹ y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o flúor.

20 Otros compuestos preferentes de la invención son cada uno de los ejemplos, cada uno de los cuales da a conocer un aspecto independiente adicional de la invención. En otros aspectos, la presente invención también comprende cualesquiera dos o más compuestos de los ejemplos.

En otro aspecto, la presente invención comprende cualesquiera uno o más de los siguientes, o sales de los mismos:

25 ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-(4-[(5-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-(4-[(5-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

30 ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(4-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-(4-[(5-[(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

35 ácido *cis*-4-(4-[(5-[(3-(difluorometoxi)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-(4-[(5-[(4-(difluorometoxi)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[[5-[(3-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-(4-[[5-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

5 ácido *trans*-4-4-[[5-[(3-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-4-[[5-[(4-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-(4-[[5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico; y

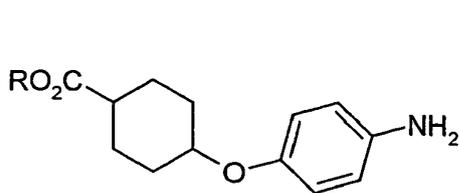
ácido *trans*-4-4-[[5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico.

10 **Procedimiento**

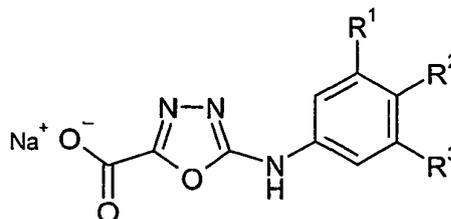
Se pueden preparar un compuesto de fórmula (I) y sus sales por cualquier procedimiento conocido que sea aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procedimientos, cuando se utilizan para preparar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dan a conocer como una característica más de la invención.

15 En otro aspecto, la presente invención también da a conocer que los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos se pueden preparar mediante un procedimiento de a) a b) como sigue (en el que todas las variables son como se han definido antes para un compuesto de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa):

a) reacción de una amina de fórmula (2) con una sal de carboxilato de fórmula (3), en la que R es alquilo(C1-6) (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo), seguida de hidrólisis del grupo R;



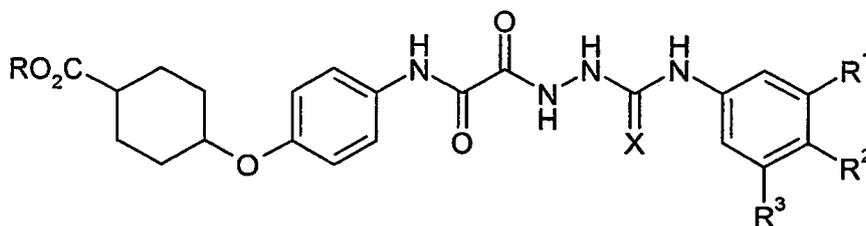
(2)



(3)

20

b) ciclación de un compuesto de fórmula (4) (en la que X es S u O), en la que R es alquilo(C1-6), seguida de hidrólisis del grupo R;



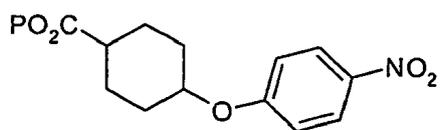
(4)

y después, si es necesario:

- 25
- 1) retirar los grupos protectores; y/o
 - 2) formar una sal.

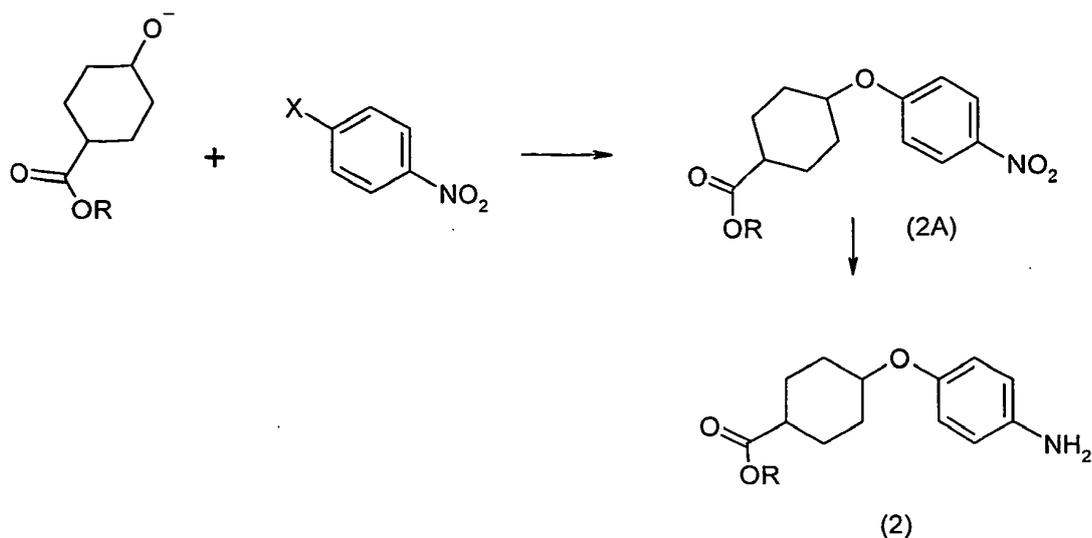
Procedimiento a)

30 Se pueden fabricar compuestos de fórmula (2) al aplicar los métodos estándares de síntesis bien conocidos en la técnica. En particular, se pueden preparar compuestos de fórmula (2) por reducción de un compuesto de fórmula (2A).



(2A)

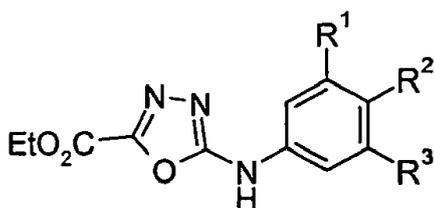
Se pueden fabricar compuestos de fórmula (2A) mediante química S_NAr tal y como se ilustra en el esquema 1, en la que R es un grupo alquilo (C1-6) y X es por ejemplo flúor:



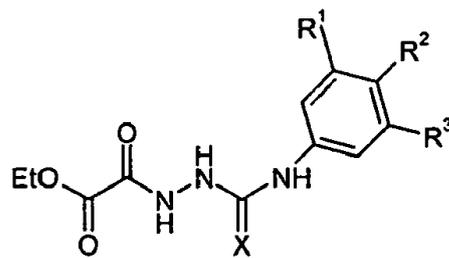
5

Esquema 1

Se pueden preparar compuestos de fórmula (3) mediante hidrólisis alcalina del éster (5a) que se ha preparado mediante un procedimiento publicado (*J. Het. Chem.*, 1977, 14, 1385-1388). Se puede preparar el éster (5a) mediante la ciclación de un compuesto de fórmula (5b) (en el que X es O o S) de un modo parecido tal y como se describió en el procedimiento b) para los compuestos de fórmula (4).



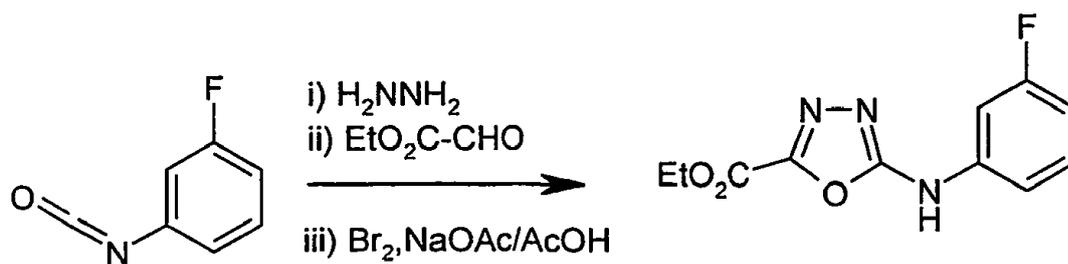
(5a)



(5b)

10

Un método alternativo para fabricar los compuestos de fórmula (5a) se ilustra a continuación:



Los compuestos de fórmula (2) se pueden acoplar a compuestos de fórmula (3) en condiciones estándares para formar enlaces amida. Por ejemplo, con la utilización de una reacción de acoplamiento adecuada, tal como la reacción de acoplamiento de carbodiimida realizada con EDAC, opcionalmente en presencia de DMAP, en un disolvente adecuado tal como DCM, cloroformo o DMF, a temperatura ambiente.

5 Se puede retirar el grupo R mediante una cualquiera de las condiciones conocidas en la técnica para la hidrólisis de ésteres.

Procedimiento b)

10 Se pueden fabricar compuestos de las fórmulas (4) y (5b), en los que X es S, al hacer reaccionar una acilhidrazina aminocarbonílica o una acilhidrazina etoxicarbonílica con un tioisocianato o un equivalente del tioisocianato, tal como aminotiocarbonilimidazol, en un disolvente adecuado, tal como DMF o MeCN, a una temperatura entre 0 y 100°C. La preparación de las acilhidrazinas aminocarbonílicas a partir de anilinas y de acilhidrazinas etoxicarbonílicas se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, la reacción de una anilina con un cloroacetato de metilo en presencia de piridina en un disolvente adecuado, tal como DCM, seguida de la reacción con hidrazina en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura entre 0 y 100°C.

15 A continuación, el compuesto de fórmula (4) se puede ciclar utilizando, por ejemplo, agentes tales como carbonildiimidazol, o cloruro de tosilo y una base adecuada (tal como trietilamina), en condiciones conocidas en la técnica. Se puede retirar el grupo R mediante una cualquiera de las condiciones conocidas en la técnica para las hidrólisis de ésteres.

20 Los iso(tio)cianatos R'-NCX (en los que X es O o S) están comercialmente disponibles o se pueden fabricar al hacer reaccionar cloruros ácidos R'-NH₂ con, por ejemplo, (tio)fosgeno o un equivalente del (tio)fosgeno, seguido de una base adecuada (tal como trietilamina).

25 Se apreciará que algunos de los distintos sustituyentes del anillo en los compuestos según la presente invención, por ejemplo R¹, R² y R³, se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándares, o se pueden generar mediante modificaciones convencionales de grupo funcional, tanto antes como inmediatamente después de los procedimientos mencionados anteriormente y, como tales, se encuentran incluidos en el aspecto de los procedimientos de la invención. Estas reacciones pueden convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I). Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos se conocen bien en la técnica química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de tioalquilo a alcanosulfínilo o alcanosulfonilo.

35 Si no se pueden adquirir en el mercado, los materiales de partida necesarios para los procedimientos, tales como los descritos anteriormente, se pueden preparar mediante procedimientos que se seleccionan entre las técnicas convencionales de química orgánica, técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, técnicas que se describen o se ilustran en las referencias citadas anteriormente, o bien mediante técnicas que son análogas al procedimiento descrito anteriormente o a los procedimientos descritos en los ejemplos. Además, se insta al lector a consultar *Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, de Jerry March y Michael Smith, publicado por John Wiley & Sons 2001, para una guía general sobre las condiciones y reactivos de la reacción.

40 Se apreciará que algunos intermedios de los compuestos de fórmula (I) también son nuevos y que se dan a conocer como distintos aspectos independientes de la invención. En particular, los compuestos de fórmula (4) forman otro aspecto de la invención. Además, los ésteres derivados de los compuestos de fórmula (I) forman un aspecto adicional de la invención.

45 También se debe apreciar que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente memoria puede ser necesario o deseable proteger a los grupos sensibles de los compuestos. Los casos en los que es necesaria o deseable la protección son conocidos por los expertos en la técnica, al igual que los métodos adecuados para tal protección. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (a modo de ilustración, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991).

50 Los grupos protectores se pueden retirar por cualquier método conveniente tal y como se describe en la bibliografía o como es conocido por el químico especialista, según sea apropiado para la retirada del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos de manera que se efectúe la retirada del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en cualquier lugar de la molécula.

Así, si los reaccionantes incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la presente memoria.

5 Ejemplos de un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo son, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo tal como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo, un grupo sililo tal como trimetilsililo o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanóilo o un grupo aroílo se pueden separar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, se puede retirar un grupo sililo como trimetilsililo o SEM, por ejemplo, mediante un fluoruro o mediante un ácido acuoso; o se puede retirar un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón.

10 Un grupo protector adecuado para un grupo amino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo tal como acetilo, un grupo alcoxycarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *terc*-butoxycarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o alcoxycarbonilo o un grupo aroílo, se pueden retirar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, puede eliminarse un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxycarbonilo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo, se puede retirar, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo, que se puede retirar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o 2-hidroxietilamina, o con hidrazina.

15 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede retirarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio o, por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede retirarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede retirarse, por ejemplo, por hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbón.

También pueden utilizarse resinas como grupo protector.

20 Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier etapa adecuada de la síntesis mediante técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química, o se pueden retirar durante una etapa de reacción o desarrollo posteriores.

25 El químico orgánico experto será capaz de utilizar y adaptar la información contenida y citada entre las referencias anteriores, y en los ejemplos adjuntos a éstas y también en los ejemplos de la presente memoria, para obtener los materiales de partida necesarios, y los productos.

30 La retirada de un grupo protector y la formación de una sal farmacéuticamente aceptable se encuentran dentro de los conocimientos de un químico orgánico normal que utiliza técnicas estándares. Además, más arriba se han dado a conocer detalles sobre estas etapas.

35 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores con un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, por inducción asimétrica durante una etapa de reacción adecuada) o por resolución de una forma racémica del compuesto o intermedio utilizando un procedimiento estándar o por separación cromatográfica de los diastereoisómeros (cuando se produzcan). Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para la preparación de compuestos y/o intermedios ópticamente activos.

40 De igual modo, cuando se requiere un regioisómero puro de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores con un regioisómero puro como material de partida o por resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermedios mediante un procedimiento estándar.

45 Según un aspecto adicional de la invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido más arriba o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto a un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una disolución acuosa u oleosa, estéril, por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular o dosificación intramuscular o como supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, muy conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

5 Excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; aglutinantes tales como almidón; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o de propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden estar no recubiertas o recubiertas tanto para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo en el tubo digestivo, como para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

15 Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo está mezclado con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo está mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

20 Las suspensiones acuosas contienen en general el principio activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes tales como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o de propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), colorantes, aromatizantes y/o edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

30 Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y aromatizantes para proporcionar una preparación oral apetitosa. Se pueden conservar estas composiciones por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

35 Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua, contienen en general el principio activo junto con un dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de éstos. Los emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos que se encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

45 Se pueden formular jarabes y elixires con edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un demulcente, conservante, aromatizante y/o colorante.

50 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos mediante uno o más de los dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable, estéril, también puede ser una solución o suspensión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral, no tóxico, por ejemplo, una disolución en 1,3-butanodiol.

55 Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo bien como un aerosol que contiene sólidos finamente divididos o como gotitas líquidas. Se pueden usar propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o

hidrocarburos, volátiles, y el dispositivo para el aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio activo.

Para más información sobre formulación se remite al lector al capítulo 25.2 en el volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

5 La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente según el hospedador tratado y la vía de administración concreta. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a seres humanos contendrá en general, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación individuales contendrán en general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para más información sobre Vías de Administración y Regímenes de Dosificación se remite al lector al capítulo 25.3 en el volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se han definido anteriormente, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Los autores han hallado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la DGAT1 y, por lo tanto, son de interés por sus efectos para reducir la glucosa en sangre.

20 Un aspecto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarlo como medicamento.

De forma conveniente, se trata de un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarlo como medicamento para producir la inhibición de la actividad de la DGAT1 en un animal homeotermo tal como un ser humano.

25 En particular, éste es un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarlo como medicamento para tratar la diabetes sacarina y/o la obesidad en un animal homeotermo tal como un ser humano.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para uso en la producción de una inhibición de la actividad de la DGAT1 en un animal homeotermo tal como un ser humano.

30 Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para uso en el tratamiento de la diabetes sacarina y/o de la obesidad en un animal homeotermo tal como un ser humano.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) tal y como se definió más arriba o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la producción de una inhibición de la actividad de la DGAT1 en un animal homeotermo, tal como un ser humano.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) tal y como se definió más arriba o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la diabetes sacarina y/o de la obesidad en un animal homeotermo, tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se da a conocer un método para producir una inhibición de la actividad de la DGAT1 en un animal homeotermo, tal como un ser humano, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal y como se definió más arriba.

45 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un método para tratar la diabetes sacarina y/o la obesidad en un animal homeotermo, tal como un ser humano, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), (IA) y/o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal y como se definió más arriba.

50 Como se ha establecido anteriormente, el tamaño de la dosis requerido para el tratamiento terapéutico o preventivo de un estado patológico particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía de administración y de la intensidad de la enfermedad que se está tratando. Preferentemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1 a 50 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del paciente tratado, de la vía particular de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la dosis óptima puede determinarla el médico que está tratando a un paciente determinado.

Como se ha establecido anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención son de interés por su capacidad para inhibir la actividad de la DGAT1. Por lo tanto, un compuesto de la invención también puede ser útil para prevenir, retrasar o tratar una serie de estados patológicos que incluyen la diabetes sacarina, más específicamente la diabetes sacarina de tipo 2 (DST2) y las complicaciones que surgen de ésta (por ejemplo, retinopatía, neuropatía y nefropatía), intolerancia a la glucosa (IG), afecciones con alteración de la glucemia en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico, artritis, osteoporosis, obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (que incluyen la enfermedad vascular periférica [incluida la claudicación intermitente], insuficiencia cardíaca y algunas miocardiopatías, isquemia de miocardio, isquemia cerebral y reperfusión, hiperlipidemias, aterosclerosis, infertilidad y síndrome del ovario poliquístico); los compuestos de la invención también pueden ser útiles contra la debilidad muscular, enfermedades de la piel como el acné, diferentes enfermedades de inmunomodulación (tales como la psoriasis), infección por VIH, síndrome intestinal inflamatorio y enteropatía inflamatoria tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

En particular, los compuestos de la presente invención son de interés para prevenir, retrasar o tratar la diabetes sacarina y/o la obesidad y/o los trastornos relacionados con la obesidad. En un aspecto, los compuestos de la invención se utilizan para prevenir, retrasar o tratar la diabetes sacarina. En otro aspecto, los compuestos de la invención se utilizan para prevenir, retrasar o tratar la obesidad. En otro aspecto, los compuestos de la invención se utilizan para prevenir, retrasar o tratar trastornos relacionados con la obesidad.

La inhibición de la actividad de la DGAT1 descrita en la presente memoria, puede aplicarse como mono- o politerapia con una o más sustancias y/o tratamientos para la indicación que se está tratando. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en un único comprimido o en comprimidos distintos. Por ejemplo, tal tratamiento conjunto puede ser beneficioso para tratar el síndrome metabólico [definido como obesidad abdominal (que se midió mediante el perímetro de la cintura frente a valores de corte específicos de la etnia y del sexo) más dos de los siguientes: hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl; $1,7$ mmol/l); HDLc baja (<40 mg/dl o $<1,03$ mmol/l para los hombres y <50 mg/dl o $1,29$ mmol/l para las mujeres) o en tratamiento para la HDL (lipoproteína de alta densidad) baja; hipertensión (TAS ≥ 130 mmHg, TAD ≥ 85 mmHg) o en tratamiento para la hipertensión; e hiperglucemia (glucemia en el plasma ≥ 100 mg/dl o $5,6$ mmol/l o intolerancia a la glucosa o diabetes sacarina preexistente) - International Diabetes Federation y entrada de IAS/NCEP].

Tales tratamientos conjuntos pueden incluir las siguientes categorías principales:

- 1) Los tratamientos antiobesidad tales como los que causan adelgazamiento debido a efectos sobre la ingestión de alimentos, absorción de nutrientes o gasto de energía, tal como orlistat, sibutramina y similares.
- 2) Secretagogos de insulina que incluyen sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, glipizida), reguladores de glucosa prandial (por ejemplo repaglinida, nateglinida);
- 3) Fármacos que mejoran la acción de la incretina (por ejemplo, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y agonistas de la GLP-1);
- 4) Fármacos sensibilizadores de la insulina que incluyen agonistas del PPAR- γ (por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona) y fármacos con actividad combinada PPAR- α y γ ;
- 5) Fármacos que modulan el equilibrio hepático de la glucosa (por ejemplo, metformina, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa, activadores de la glucocinasa);
- 6) Fármacos diseñados para reducir la absorción de glucosa en el intestino (por ejemplo acarbosa);
- 7) Fármacos que impiden la reabsorción renal de la glucosa (inhibidores del SGLT);
- 8) Fármacos destinados a tratar las complicaciones de una hiperglucemia prolongada (por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa);
- 9) Fármacos antidislipidémicos tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ej., estatinas); agonistas del PPAR α (fibratos, por ej., gemfibrozil); fijadores de ácidos biliares (colestiramina); inhibidores de la absorción del colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácidos biliares (IBATi) y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 10) Fármacos hipotensores tales como, bloqueantes β (por ejemplo, atenolol, inderal); inhibidores de la ACE (por ej., lisinopril); antagonistas del calcio (por ej., nifedipino); antagonistas de los receptores de la angiotensina (por ej., candesartán), antagonistas α y agentes diuréticos (por ej., furosemida, benztiázida);
- 11) Moduladores de la hemostasis tales como antitrombóticos, activadores de la fibrinólisis y antiplaquetarios; antagonistas de la trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa; antiplaquetarios (por ej., aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;

12) Fármacos que antagonizan las acciones del glucagón; y

13) Fármacos antiinflamatorios tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ej., aspirina) y fármacos antiinflamatorios esteroideos (por ej., cortisona).

5 Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la normalización de los sistemas de ensayo in vitro e in vivo para evaluar los efectos de los inhibidores de la actividad de la DGAT1 en los animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos fármacos terapéuticos.

10 Tal y como se indicó más arriba, todos los compuestos y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables son útiles para inhibir la DGAT1. La capacidad que los compuestos de fórmula (I) y sus correspondientes sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tienen para inhibir la DGAT1 se puede demostrar empleando el siguiente ensayo enzimático:

Ensayo con la enzima humana

15 El ensayo in vitro para identificar los inhibidores de la DGAT1 utiliza la DGAT1 humana expresada en las membranas de las células de insectos como fuente de la enzima (*Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998, 95, 13018-13023). Brevemente, se infectaron células Sf9 con un baculovirus recombinante que contenía una secuencia codificante de la DGAT1 humana y se recogieron a las 48 horas. Se lisaron las células mediante ultrasonidos y se aislaron las membranas por centrifugación a 28 000 rpm durante 1 hora a 4°C en un gradiente de sacarosa al 41%. La fracción de membranas en la interfase se recogió, se lavó y se conservó en nitrógeno líquido.

20 Se ensayó la actividad de la DGAT1 mediante una modificación del método descrito por Coleman (*Methods in Enzymology* 1992, 209, 98-102). Se incubó el compuesto a 1-10 μM con 0,4 μg de la proteína membranaria, MgCl_2 a 5 mM y 1,2-dioleoil-*sn*-glicerol a 100 μM en un volumen total de ensayo de 200 μl en tubos de plástico. Se inició la reacción al añadir [^{14}C]oleil-coenzima A (concentración final de 30 μM) y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se paró la reacción al añadir 1,5 ml de 2-propanol:heptano:agua (80:20:2). Se separó el producto de trioleína radioactivo en la fase orgánica al añadir 1 ml de heptano y 0,5 ml de tampón de carbonato a 0,1 M de pH 9,5. Se calculó la actividad de la DGAT1 por el número de cuentas en líquido de centelleo de las alícuotas de la capa superior de heptano.

25 Con este ensayo, los compuestos muestran por lo general actividad con una $\text{CI}_{50} < 10$ mM, preferentemente < 1 μM , más preferentemente $< 0,1$ μM , particularmente, $< 0,05$ μM y más particularmente $< 0,01$ μM . El ejemplo 13 mostró una $\text{CI}_{50} = 0,017$ μM .

30 La capacidad que los compuestos de fórmula (I), y sus correspondientes sales ácidas farmacéuticamente aceptables, tienen para inhibir la DGAT1 se puede demostrar adicionalmente empleando los ensayos 1) y 2) siguientes con células completas:

1) Medición de la síntesis de triglicéridos en las células 3T3

35 Se cultivaron las células 3T3 de adipocitos de ratón hasta la confluencia en placas de 6 pocillos en un medio con suero de ternera recién nacida. La diferenciación de las células se indujo incubándolas en el medio que contenía suero de ternera fetal al 10%, insulina a 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, dexametasona a 0,25 μM e isobutilmetil xantina a 0,5 mM. Después de 48 horas, se mantuvieron las células en el medio con suero de ternera fetal al 10% e insulina a 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para otro tratamiento de 4 a 6 días. Para el experimento, se cambió el medio a un medio sin suero y se incubaron previamente las células con el compuesto solubilizado en DMSO (concentración final del 0,1%) durante 30 minutos. Se midió la lipogenia *de novo* mediante la adición de acetato de sodio a 0,25 mM más ^{14}C -acetato de sodio a 1 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ a cada pocillo durante otras 2 horas. (*J. Biol. Chem.*, 1976, 251, 6462-6464). Se lavaron las células en una disolución salina tamponada con fosfato y se solubilizó en dodecilsulfato de sodio al 1%. Se retiró una alícuota para determinar las proteínas mediante un kit de estimación de proteínas (Perbio) basado en el método de Lowry (*J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 265-275). Se extrajeron los lípidos en la fase orgánica con una mezcla de heptano:propan-2-ol:agua (80:20:2) seguida de alícuotas de agua y heptano según el método de Coleman (*Methods in Enzymology*, 1992, 209, 98-104). Se recogió la fase orgánica y se evaporó el disolvente en una corriente de nitrógeno. Se solubilizaron los extractos en isohexano:ácido acético (99:1) y se separaron los lípidos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase normal con una columna Lichrospher diol-5 de 4 x 250 mm y un sistema de disolvente en gradiente de isohexano:ácido acético (99:1) e isohexano:propan-2-ol:ácido acético (85:15:1), velocidad de flujo de 1 ml/minuto según el método de Silversand y Haux (1997). Se analizó la incorporación de radiomarcación en la fracción de triglicéridos mediante un detector Radiomatic Flo-one (Packard) conectado a la máquina de HPLC.

2) Medición de la síntesis de triglicéridos en las células MCF7

55 Se cultivaron las células epiteliales de mama humanas (MCF7) hasta la confluencia en placas de 6 pocillos con medio que contiene suero de ternera fetal. Para el experimento, se cambió el medio a un medio sin suero y se incubaron previamente las células con el compuesto solubilizado en DMSO (concentración final del 0,1%) durante 30 minutos. Se

5 midió la lipogenia *de novo* con la adición de acetato de sodio a 50 μM más ^{14}C -acetato de sodio a 3 $\mu\text{Ci/ml}$ a cada pocillo durante otras 3 horas. (*J. Biol. Chem.*, 1976, 251, 6462-6464). Se lavaron las células en una disolución salina tamponada con fosfato y se solubilizó en dodecilsulfato de sodio al 1%. Se retiró una alícuota para determinar las proteínas mediante un kit de estimación de proteínas (Perbio) basado en el método de Lowry (*J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 265-275). Se extrajeron los lípidos en la fase orgánica con una mezcla de heptano:propan-2-ol:agua (80:20:2) seguida de alícuotas de agua y heptano según el método de Coleman (*Methods in Enzymology*, 1992, 209, 98-104). Se recogió la fase orgánica y se evaporó el disolvente en una corriente de nitrógeno. Se solubilizaron los extractos en isohexano:ácido acético (99:1) y se separaron los lípidos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase normal utilizando una columna Lichrospher diol-5 de 4 x 250 mm y un sistema de disolvente en gradiente de isohexano:ácido acético (99:1) e isohexano:propan-2-ol:ácido acético (85:15:1), velocidad de flujo de 1 ml/minuto según el método de Silversand y Haux (*J. Chromat. B*, 1997, 703, 7-14). Se analizó la incorporación de radiomarcación en la fracción de triglicéridos mediante un detector Radiomatic Flo-one (Packard) conectado a la máquina de HPLC.

15 La capacidad de los compuestos para inhibir la ACAT se puede medir con una modificación del ensayo enzimático descrito en Billheimer (1985) *Methods in Enzymology*, 111, 286-293. El análisis evalúa la capacidad de un compuesto problema para inhibir la esterificación del colesterol al medir la cantidad de oleato de colesterilo radiomarcado que se forma a partir del oleil CoA radiomarcado. Se incubó el compuesto con 10 μg de la proteína membranaria y colesterol a 267 μM . Después de una incubación previa de 5 minutos a 37°C, se inició la reacción con la adición de ^{14}C -oleoil coenzima A (concentración final de 50 μM) y se incubó a 37°C durante 30 minutos más. Se paró la reacción con la adición de 2-propanol:heptano (12:1). Se separó el producto de éster de colesterilo radioactivo en la fase orgánica por la adición de heptano y tampón de carbonato a 1 M y pH 9,5. Se calculó la actividad de la ACAT por el número de cuentas en líquido de centelleo de las alícuotas de la capa superior de heptano.

25 La selectividad de un compuesto para inhibir la DGAT durante la inhibición de la ACAT se puede definir como la proporción de los valores de CI_{50} generados en los ensayos enzimáticos de DGAT y ACAT para un compuesto determinado. Por ejemplo, el ejemplo 13 mostró una selectividad de 310 veces.

En la otra composición farmacéutica anterior, también se aplican el procedimiento, el método, el uso y las peculiaridades de fabricación del medicamento, las realizaciones alternativas y preferentes de los compuestos de la invención descritos en esta memoria.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos en los que, a menos que se afirme otra cosa:

- 30 (i) las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura dentro del intervalo de 18 a 25°C y en una atmósfera de un gas inerte tal como argón;
- (ii) las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se realizó con un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pa; 4,5-30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 60 $^{\circ}\text{C}$;
- 35 (iii) cromatografía significa cromatografía de resolución rápida en gel de sílice; cuando se hace referencia a un cartucho Biotage, significa un cartucho que contiene sílice KP-SIL™, con un tamaño de partícula de 60 Å, a 32-63 mM, suministrado por Biotage, una división de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, EE.UU.;
- (iv) en general, el transcurso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se dan únicamente a título ilustrativo;
- 40 (v) los rendimientos se dan únicamente a título ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener por un desarrollo minucioso del proceso; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- (vi) cuando se dan, los datos de RMN (^1H) están en forma de valores δ para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz o 400 MHz (a menos que se indique de otro modo) utilizando perdeuterio dimetil sulfóxido (DMSO- d_6) como disolvente, a menos que se indique de otro modo; las multiplicidades de los picos se exhiben entonces como: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; br, ancho;
- 45 (vii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos del SI;
- (viii) las relaciones de disolventes se indican en términos de volumen:volumen (v/v);
- 50 (ix) los espectros de masas (MS) (bucle) se registraron sobre un Micromass Platform LC equipado con un detector HP 1100; y, a menos que se exprese de otro modo, el ion de masa citado es (MH^+);
- (x) Las LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas) se registraron en un sistema que comprende Waters 2790 LC equipado con un detector de matrices de fotodiodos Waters 996 y Micromass ZDM MS, utilizando una columna de 50 x 2 mm Phenomenex® Gemini 5u C18 110A, y se eluyeron a una velocidad de flujo de 1,1 ml/minuto con 5%

(agua/acetonitrilo (1:1) + ácido fórmico al 1%) y un gradiente que aumenta del 0% al 95% de acetonitrilo durante los primeros 4 minutos, el equilibrio (95-0%) es agua, y donde los tiempos de retención de la HPLC descritos son en minutos en este sistema a menos que se indique de otro modo; y, a menos que se exprese de otro modo, el ion de masa citado es (MH⁺);

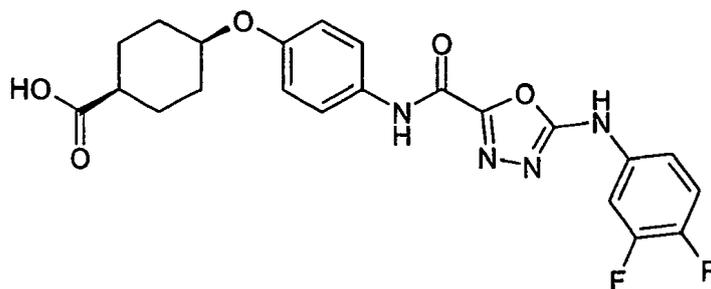
- 5 (xi) cuando se mencionan los cartuchos de separación de fases es que se utilizaron columnas de 70 ml ISOLUTE Phase Separator, suministradas por Argonaut Technologies, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Reino Unido;
- (xii) cuando se menciona el cartucho SiliCycle se hace referencia a un cartucho que contiene gel de sílice Ultra Pure que forma una malla con partículas de 230 a 400 con un tamaño de poro de 40 a 63 µm, proporcionado por Silicycle Chemical Division, 1200 Ave St-Jean-Baptiste, Suite 114, Quebec City, Quebec, G2E 5E8, Canadá;
- 10 (xiii) cuando se menciona Isco Companion, entonces se hace referencia al uso de un instrumento Combiflash que acompaña a la cromatografía, proporcionado por ISOC Inc. Address Teledyne ISOC Inc, 4700 Superior Street, Lincoln, NE 68504, EE.UU.;
- (xiv) cuando se menciona un microondas, se hace referencia a un microondas Initiator Sixty o Smith Creator de Biotage, proporcionados por Biotage, una división de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, EE.UU.;
- 15 (xv) cuando se menciona GCMS es que se realizó un análisis de cromatografía de gases-espectrometría de masas en un sistema GC-MS QP-2010 al que se le ha adaptado un recolector de fracciones AOC 20i y que está controlado mediante el programa informático 'GCMS Solutions', versión 2,0, suministrado por Shimadzu, Milton Keynes, MK12 5RE, Reino Unido; la columna de GC era una DB-5MS con una longitud de 25 m, 0,32 mm de diámetro interno con un grosor de película de 0,52 µm proporcionado por J & W Scientific, Folsom, CA, EE.UU.;
- 20 (xvi) cuando se menciona una centrifugadora, se hace referencia a una Genevac EZ-2plus, proporcionada por Genevac Limited, The Sovereign Centre, Farthing Road, Ipswich, IP1 5AP, Reino Unido;
- (xvii) cuando se menciona la cromatografía quiral, es que se lleva a cabo generalmente con una columna Chiralpak AD 20 µm (50 mm) de Merck (Chiral Stationary Phase proporcionada por Chiral Technologies Europe, Parc d'Innovation, Bd. Gonthier d'Andernach, 67404 Illkirch Cedex, Francia), utilizando MeCN/2-propanol/AcOH (90/10/0,1) como eluyente, velocidad de flujo de 80 ml/min, longitud de onda de 300 nm, con un instrumento de HPLC prep de Gilson (volumen de cabeza de 200 ml);
- 25 (xviii) los puntos de fusión se determinaron con un aparato Buchi 530 y están sin corregir;
- (xix) las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en lo sucesivo o en la sección de procedimientos de más arriba:

Et ₂ O o éter	éter dietílico
DMF	dimetilformamida
DCM	diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
MeOH	metanol
EtOH	etanol
H ₂ O	agua
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
DMSO	dimetilsulfóxido
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
EDCI (EDAC)	hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
DIPEA	diisopropiletilamina
DEAD	dietil azodicarboxilato
EtOAc	acetato de etilo;
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio / hidrogenocarbonato de sodio

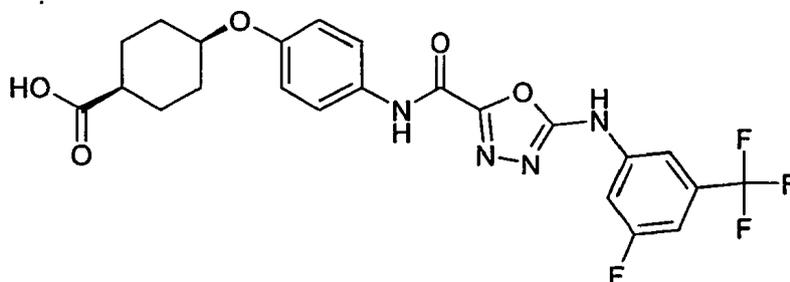
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
PS	soportado sobre polímero
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dba	dibencilidinoacetona
PS-CDI	carbonildiimidazol soportado sobre polímero
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
h	hora
min	minuto
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
NaOH	hidróxido de sodio
AcOH	ácido acético
DMA	dimetil acetamida
nBuLi	n-butil-litio
MgSO ₄	sulfato de magnesio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
CDCl ₃	deuterocloroformo
CD ₃ OD	metanol perdeuterado
Boc	terc-butoxicarbonilo
HCl	ácido clorhídrico

Todos los nombres finales de los compuestos se obtuvieron con el paquete informático ACD NAME.

Ejemplo 1: Ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil)amino]fenoxi}ciclohexanocarboxílico:



- 5 Se añadió *cis*-4-(4-[[hidrazino(oxo)acetil]amino]fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (intermedio 1, 698 mg, 2,00 mmol) en una porción a una disolución agitada de isotiocianato de 3,4-difluorofenilo (411 mg, 2,40 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la mezcla de la reacción a 65°C durante 30 minutos. Se le añadió EDCI (461 mg, 2,40 mmol) en una porción y se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se le añadió agua (15 ml), y se filtró la suspensión resultante para obtener un sólido cremoso. Se resuspendió el sólido en una mezcla de MeOH (8 ml) y THF (4 ml), y se le añadió una disolución acuosa de NaOH (4 ml) a 2 N en una porción, y se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se hizo ácida al añadir HCl a 2 M y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó a gran vacío para obtener un sólido. Se recristalizó el sólido al mantenerlo en reflujo con ácido acético glacial para dar el compuesto del título como un sólido blanco (428 mg, 47 %).
- 10
- 15 ¹H RMN δ1,60 - 1,86 (m, 8H), 2,32 - 2,42 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,49 (q, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 3H), 10,97 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 12,12 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 459.

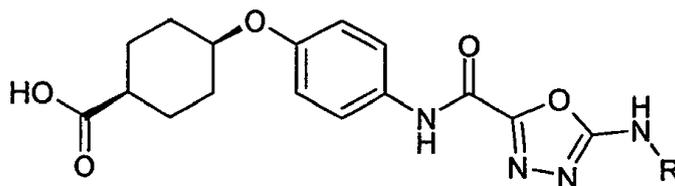
Ejemplo 2: Ácido *cis*-4-(4-((5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil)amino)fenoxi)ciclohexanocarboxílico

5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 192 mg, 4,80 mmol) a una disolución agitada de 3-amino-5-fluorobenzotrifluoruro (430 mg, 2,40 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se le añadió tionocarbonato de di-2-piridilo (557 mg, 2,40 mmol) en una porción y se continuó la agitación durante 10 minutos. Se le añadió *cis*-4-(4-([hidrazino(oxo)acetil]amino)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (intermedio 1, 698 mg, 2,00 mmol) en una porción a la mezcla de reacción y se agitó a 65°C durante 30 minutos. A continuación se le añadió EDCI (460 mg, 2,40 mmol) en una porción y se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se le añadió agua (15 ml), y se filtró la suspensión resultante para obtener un sólido cremoso. Se resuspendió el sólido en una mezcla de MeOH (8 ml) y THF (4 ml), y se le añadió una disolución acuosa de NaOH (4 ml) a 2 N en una porción, y se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se hizo ácida al añadir HCl a 2 M y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó a gran vacío para obtener un sólido. Se recrystalizó el sólido al mantenerlo en reflujo con ácido acético glacial para dar el compuesto del título como un sólido blanco (448 mg, 44%).

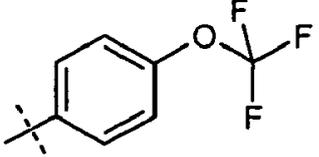
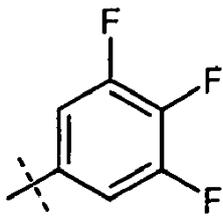
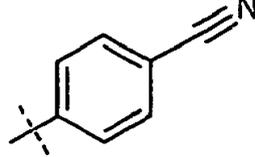
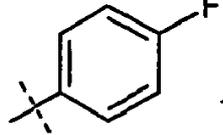
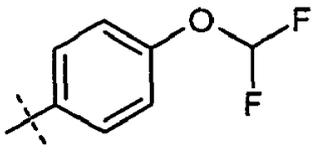
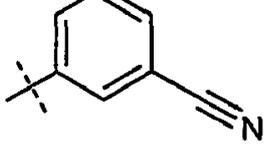
¹H RMN δ 1,59 - 1,87 (m, 8H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 11,01 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 12,11 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 509.

Ejemplos 3-9

20 Los ejemplos siguientes se realizaron con los isotiocyanatos disponibles en el mercado mediante el método descrito en el ejemplo 1.

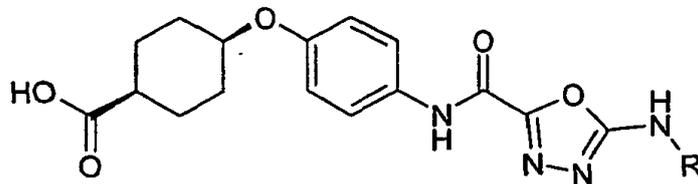


Ejemplo	R	¹ H RMN δ	MS m/e MH ⁺
3		¹ H RMN δ 1,59 - 1,86 (m, 8H), 2,31 - 2,42 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,63 - 7,74 (m, 3H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 11,03 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 12,13 (s, 1H)	482

Ejemplo	R	¹ H RMN δ	MS m/e MH ⁺
4		¹ H RMN δ 1,45 - 1,71 (m, 8H), 2,17 - 2,27 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 4H), 10,81 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 11,98 (s, 1H)	507
5		¹ H RMN δ 1,59 - 1,87 (m, 8H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,42 - 7,53 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 10,99 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 12,10 (s, 1H)	477
6		¹ H RMN δ 1,45 - 1,72 (m, 8H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 10,87 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,96 (s, 1H)	448
7		¹ H RMN δ 1,60 - 1,86 (m, 8H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 10,94 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 12,11 (s, 1H)	441
8		¹ H RMN δ 1,58 - 1,86 (m, 8H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 10,94 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 12,12 (s, 1H)	489
9		¹ H RMN δ 1,58 - 1,87 (m, 8H), 2,30 - 2,43 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 12,10 (s, 1H)	448

Ejemplos 10-11

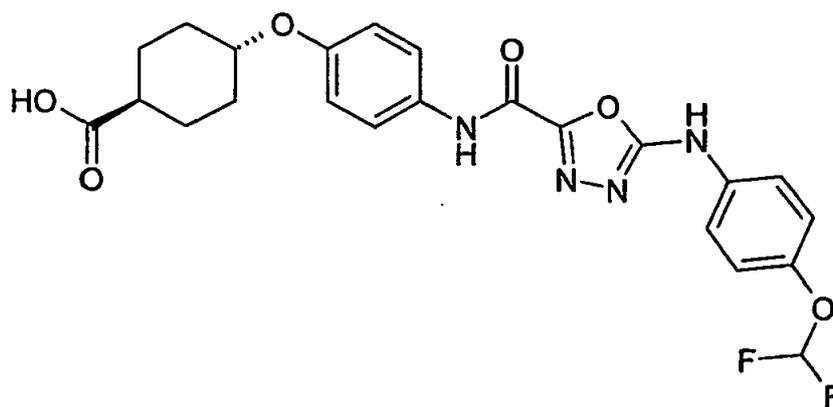
Los ejemplos siguientes se realizaron con las anilinas disponibles en el mercado mediante el método descrito en el ejemplo 2.



Ejemplo	R	¹ H RMN δ	MS m/e MH ⁺
10		¹ H RMN δ 1,57 - 1,88 (m, 8H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,11 - 8,24 (m, 2H), 11,04 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 12,14 (s, 1H)	516
11		¹ H RMN δ 1,55 - 1,91 (m, 8H), 2,30 - 2,43 (m, 1H), 4,39 - 4,56 (m, 1H), 6,82 - 7,76 (m, 8H), 10,97 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 12,07 (s, 1H)	489

5

Ejemplo 12: Ácido *trans*-4-(4-((5-([4-(difluorometoxi)fenil]amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino)fenoxi)ciclohexanocarboxílico



10 Se añadió *trans*-4-(4-[[hidrazino(oxo)acetil]amino]fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (intermedio 3, 698 mg, 2,00 mmol) en una porción a una disolución agitada de isotiocianato de 4-(difluorometoxi)fenilo (483 mg, 2,40 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la mezcla de la reacción a 65°C durante 30 minutos. Se añadió EDCI (461 mg, 2,40 mmol) en una porción y se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se le añadió agua (15 ml) y se filtró la suspensión resultante para obtener un sólido cremoso. Se resuspendió el sólido en una mezcla de MeOH (8 ml) y THF (4 ml) y se le añadió una disolución acuosa de NaOH (4 ml) a 2 N en una porción, y se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se hizo ácida al añadirle una disolución acuosa de HCl a 2 M y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó a

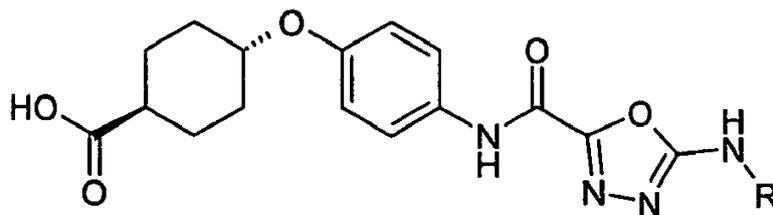
15

gran vacío para obtener un sólido. Se recristalizó el sólido al mantenerlo en reflujo con ácido acético glacial para dar el compuesto del título como un sólido blanco (392 mg, 40 %).

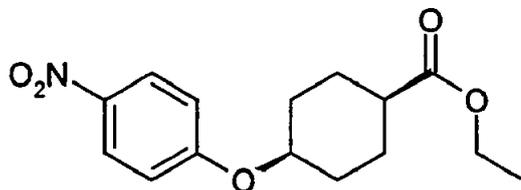
$^1\text{H RMN } \delta$ 1,31 - 1,59 (m, 4H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 1H), 4,23 - 4,33 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 10,94 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 12,07 (s, 1H); MS m/e MH^+ 489.

5 Ejemplos 13-17

Los compuestos siguientes se sintetizaron con los isotiocyanatos disponibles en el mercado mediante el método descrito en el ejemplo 12.



Ejemplo	R	$^1\text{H RMN } \delta$	MS m/e MH^+
13		$^1\text{H RMN } \delta$ 1,31 - 1,58 (m, 4H), 1,89 - 1,99 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 1H), 4,21 - 4,33 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 10,94 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 12,12 (s, 1H)	441
14		$^1\text{H RMN } \delta$ 1,31 - 1,57 (m, 4H), 1,89 - 1,99 (m, 2H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 12,14 (s, 1H)	448
15		$^1\text{H RMN } \delta$ 1,31 - 1,59 (m, 4H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 1H), 4,22 - 4,34 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 11,01 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 12,14 (s, 1H)	448
16		$^1\text{H RMN } \delta$ 1,30 - 1,58 (m, 4H), 1,87 - 2,00 (m, 2H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 1H), 4,22 - 4,34 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,65 - 7,75 (m, 4H), 10,97 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 12,08 (s, 1H)	507
17		$^1\text{H RMN } \delta$ 1,31 - 1,58 (m, 4H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,50 (q, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 3H), 10,97 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 12,11 (s, 1H)	459

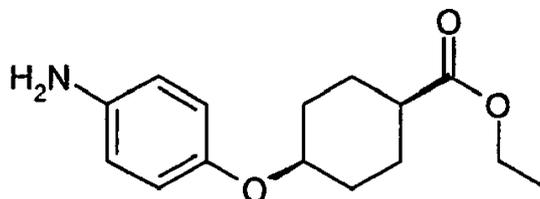
Intermedio 1: *cis*-4-(4-([Hidrazino(oxo)acetil]amino)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo**i) *cis*-4-(4-Nitrofenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo**

5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 4,39 g, 109,7 mmol) en porciones durante 1 minuto a una disolución agitada de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (18 g, 104,5 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (11,1 ml, 109,7 mmol) en DMF (200 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 5 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A continuación se le añadieron agua (750 ml) y EtOAc (300 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con disolución salina (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna, con un gradiente de EtOAc al 10-40% en isohexano como eluyente, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (6,95 g, 23,7 mmol, 23%).

¹H RMN δ 1,15 - 1,23 (m, 3H), 1,65 - 1,90 (m, 8H), 2,45 - 2,54 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 4,72 - 4,79 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 8,18 (d, 2H).

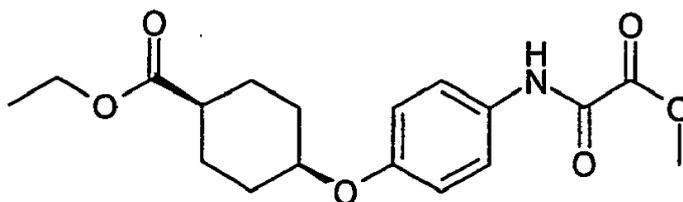
15 También se aisló de esta reacción el isómero *trans*-ciclohexílico correspondiente, ***trans*-4-(4-nitrofenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (intermedio 2)** como un sólido amarillo (5,50 g, 18%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H), 1,40 - 1,64 (m, 4H), 2,00 - 2,16 (m, 4H), 2,24 - 2,36 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 4,23 - 4,32 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 8,11 (d, 2H).

ii) *cis*-4-(4-Aminofenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

20 Se añadió paladio (10% en peso) sobre carbono (200 mg) en una porción a una disolución de 4-(4-nitrofenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (6,95 g, 23,7 mmol) en EtOH (200 ml) y se agitó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (6,24 g, 100%).

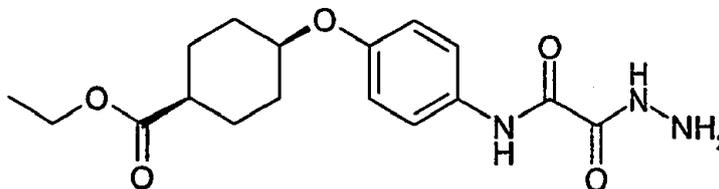
25 ¹H RMN δ 1,19 (t, 3H), 1,53 - 1,67 (m, 4H), 1,71 - 1,85 (m, 4H), 2,37 - 2,46 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 4,19 - 4,26 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,50 (d, 2H), 6,66 (d, 2H); MS m/e MH⁺ 264.

iii) *cis*-4-(4-([Metoxi(oxo)acetil]amino)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

30 Se añadió el cloroacetato de metilo (2,41 ml, 26,1 mmol) gota a gota durante 2 minutos a una disolución agitada de *cis*-4-(4-aminofenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (6,24 g, 23,7 mmol) y diisopropiletilamina (8,25 ml, 47,4 mmol) en DCM (200 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se le añadió agua (75 ml) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1 M, 75 ml) y a continuación una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (75 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,23 g, 100%).

^1H RMN δ 1,18 (t, 3H), 1,60 - 1,85 (m, 8H), 2,38 - 2,50 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 4,47 - 4,54 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 10,70 (s, 1H); MS m/e (M-H)⁻ 348.

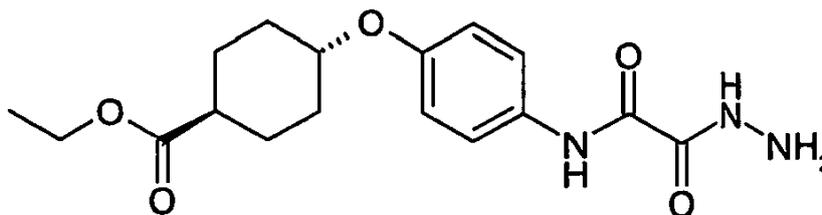
iv) *cis*-4-(4-([Hidrazino(oxo)acetil]amino)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo



5 Se añadió el monohidrato de hidrazina (2,29 ml, 47,1 mmol) en una porción a una disolución agitada de *cis*-4-(4-([metoxi(oxo)acetil]amino)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (8,23 g, 23,6 mmol) en EtOH (200 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 1 hora. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y se lavó con éter (200 ml) para dar el compuesto del título (intermedio 1) como un sólido blanco (7,80 g, 95%) que se utilizó sin ninguna purificación más.

10 ^1H RMN δ 1,18 (t, 3H), 1,59 - 1,86 (m, 8H), 2,41 - 2,49 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 10,23 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

Intermedio 3: *trans*-4-(4-([Hidrazino(oxo)acetil]amino)fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

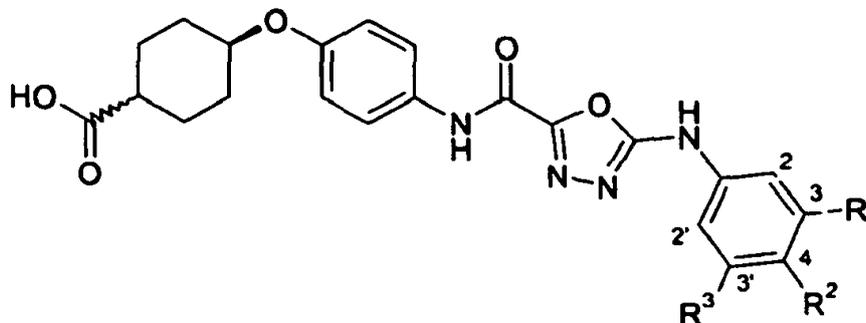


15 Se sintetizó el intermedio 3 con las condiciones de reacción descritas para el intermedio 1, comenzando desde el intermedio 2, que se describen en las condiciones de reacción para el intermedio 1(i).

^1H RMN δ 1,17 (t, 3H), 1,32 - 1,57 (m, 4H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 2,29 - 2,39 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 4,22 - 4,31 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 10,23 (s, 1H), 10,48 (s, 1H); MS m/e MH⁺ 350.

REIVINDICACIONES

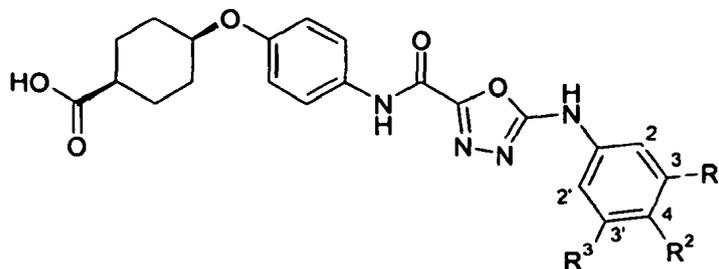
1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

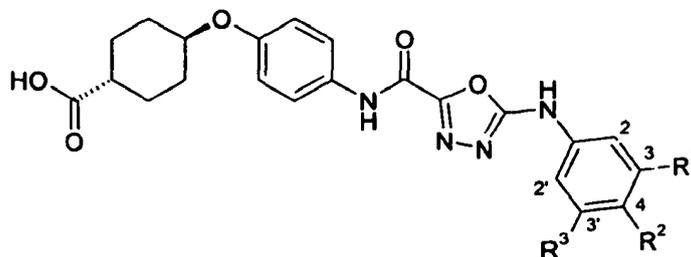
o una sal del mismo, en el que

- 5 R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.
2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que es un compuesto de fórmula (IA).



(IA)

- 10 3 Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que es un compuesto de fórmula (IB):



(IB)

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, en el que R² se selecciona entre flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y difluorometoxi.
- 15 5 Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal del mismo, en el que R² se selecciona entre flúor, trifluorometoxi y difluorometoxi.
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, en el que R² es flúor.

7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal del mismo, en el que R¹ es hidrógeno o flúor.

8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal del mismo, en el que R³ es hidrógeno o flúor.

5 9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que se selecciona entre:

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

10 ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(4-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

15 ácido *cis*-4-{4-[(5-[(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3-(difluorometoxi)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(4-(difluorometoxi)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-{4-[(5-[(3-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

20 ácido *trans*-4-{4-[(5-[(4-(difluorometoxi)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-{4-[(5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-{4-[(5-[(3-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-{4-[(5-[(4-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

25 ácido *trans*-4-{4-[(5-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-{4-[(5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}fenoxi)ciclohexanocarboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como medicamento.

30 11. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarlo en la producción de una inhibición de la actividad de la DGAT1 en un animal homeotermo.

35 12. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarlo en el tratamiento de la diabetes sacarina y/o de la obesidad en un animal homeotermo.

13. Utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para uso en la producción de una inhibición de la actividad de la DGAT1 en un animal homeotermo tal como un ser humano.

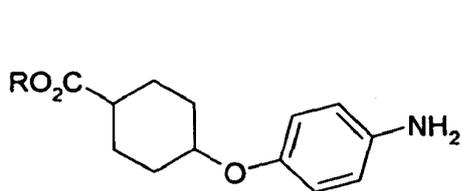
40 14. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el medicamento es para el uso en el tratamiento de la diabetes sacarina y/o de la obesidad en un animal homeotermo tal como un ser humano.

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

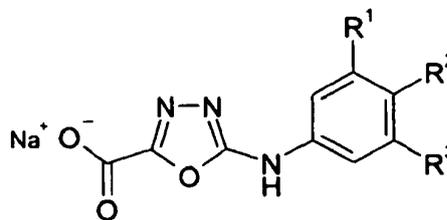
16. Procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o profármaco del mismo, que comprende una de las etapas siguientes (en el que todas las variables son como se definieron anteriormente para un compuesto de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa):

5

a) reacción de una amina de fórmula (2) con una sal de carboxilato de fórmula (3), en la que R es alquilo(C1-6) (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo), seguida de la hidrólisis del grupo R;

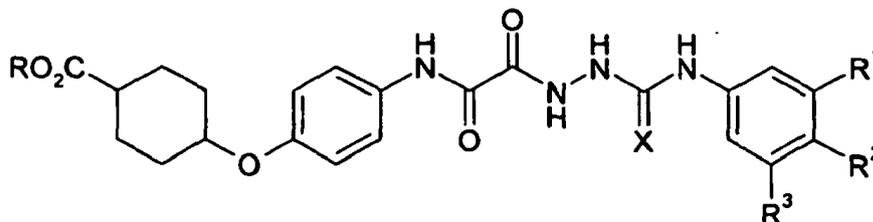


(2)



(3)

b) ciclación de un compuesto de fórmula (4) (en el que X es S u O), en el que R es alquilo(C1-6), seguida de la hidrólisis del grupo R;



(4)

10 y después, si es necesario:

- 1) retirar los grupos protectores; y/o
- 2) formar una sal.