



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 653**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07733082 .7**

96 Fecha de presentación : **06.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2035417**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54

Título: **Bencimidazoles y su uso para el tratamiento de la diabetes.**

30

Prioridad: **08.06.2006 US 811895 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.05.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.05.2011**

73

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

72

Inventor/es: **Birch, Alan Martin;**  
**Butlin, Roger John y**  
**Plowright, Alleyn**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 359 653 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), a los procedimientos para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, a métodos para el tratamiento de estados patológicos asociados a la actividad de DGAT1, a su uso como medicamentos y a su uso en la fabricación de medicamentos para uso en la inhibición de DGAT1 en animales de sangre caliente tales como el ser humano. En particular esta invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo II, la resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa y obesidad en animales de sangre caliente tales como el ser humano, más particularmente al uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento de la diabetes de tipo II, resistencia a la insulina, tolerancia disminuida a la glucosa y obesidad en animales de sangre caliente tales como el ser humano.

La acil CoA:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) se encuentra en las fracciones microsomales de las células. Cataliza la reacción final en la ruta del glicerol fosfato, considerada la principal ruta de la síntesis de triglicéridos en las células facilitando la unión de un diacilglicerol con una acil CoA grasa, que da como resultado la formación del triglicérido. Aunque no está claro si DGAT es limitadora de la velocidad en la síntesis de triglicéridos, cataliza la única etapa en la ruta que está comprometida en la producción de este tipo de molécula [Lehner & Kuksis (1996) Biosynthesis of triacylglycerols. Prog. Lipid Res. 35: 169-201]

Se han clonado y caracterizado dos genes DGAT. Ambas proteínas codificadas catalizan la misma reacción a pesar de que no comparten homología de secuencia. El gen de DGAT1 se identificó en las búsquedas en las bases de datos de secuencias debido a su similitud con los genes de la acil CoA:colesterol aciltransferasa (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]. La actividad de DGAT1 se ha encontrado en muchos tejidos de mamíferos, que incluyen adipocitos.

Debido a la ausencia previa de muestras moleculares, se sabe poco sobre la regulación de DGAT1. Se sabe que DGAT1 está regulada positivamente significativamente durante la diferenciación de los adipocitos.

Los estudios en ratones deficientes en genes han indicado que los moduladores de la actividad de DGAT1 serían valiosos en el tratamiento de la diabetes de tipo II y la obesidad. Los ratones deficientes en DGAT1 (*Dgat1<sup>-/-</sup>*), son viables y capaces de sintetizar triglicéridos, como es evidenciado por los niveles normales de triglicéridos en suero en ayunas y la composición normal del tejido adiposo. Los ratones *Dgat1<sup>-/-</sup>* tienen menos tejido adiposo que los ratones de tipo salvaje en los valores de referencia y son resistentes a la obesidad inducida por una dieta. El índice metabólico es ~20% mayor en ratones *Dgat1<sup>-/-</sup>* que en ratones de tipo salvaje tanto en

dietas regulares como en dietas ricas 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 del gasto de energía en los ratones *Dgat1<sup>-/-</sup>* se atribuye parcialmente a su actividad física aumentada. Los ratones *Dgat1<sup>-/-</sup>* presentan también sensibilidad aumentada a la

5 insulina y un 20% de aumento del índice de disposición de glucosa. Los niveles de leptina han disminuido el 50% en los ratones *Dgat1<sup>-/-</sup>* en línea con la disminución del 50% en la masa grasa.

Cuando los ratones *Dgat1<sup>-/-</sup>* se cruzan con los ratones *ob/ob*, estos ratones presentan 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] que indica que el fenotipo

10 *Dgat1<sup>-/-</sup>* requiere una ruta intacta de leptina. Cuando los ratones *Dgat1<sup>-/-</sup>* se cruzan con ratones *Agouti*, se observa una disminución del peso corporal con niveles normales de glucosa y niveles de insulina reducidos en un 70% en comparación con los ratones de tipo salvaje, *agouti* o *ob/ob/ Dgat1<sup>-/-</sup>*.

El trasplante de tejido adiposo de los ratones *Dgat1<sup>-/-</sup>* a los ratones de tipo salvaje confiere

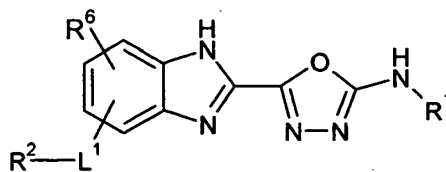
15 resistencia a la obesidad inducida por dieta y mejora el metabolismo de la glucosa en estos ratones [Chen et al (2003) Obesity resistance and enhanced glucose metabolism in mice transplanted with white adipose tissue lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase J. Clin. Invest. 111: 1715-1722]

Las Solicitudes Internacionales de Patente WO2004/047755 (Tularik y Japan Tobacco) y

20 WO2005/013907 (Japan Tobacco y Amgen) describen heterociclos que contienen nitrógeno bicíclicos condensados que son inhibidores de DGAT-1. La patente JP2004-67635 (Otsuka Pharmaceuticals) describe compuestos de fenilo sustituidos con tiazolamido que además están sustituidos con alquilfosfonatos y que inhiben DGAT-1. La solicitud internacional WO2004/100881 (Bayer) describe compuestos de bifenilamino sustituidos con imidazol, oxazol

25 o tiazol que inhiben DGAT-1. Nuestra Solicitud Internacional PCT/GB2005/004726 en tramitación con la presente describe compuestos de oxadiazol que inhiben DGAT-1. Sawhney y Gupta (Indian Journal of Chemistry 1991, 30B, 407-412, describe la síntesis de algunos 4H-1,2,4-triazol-5-il-bencimidazoles sustituidos.

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



(I)

30

o una de sus sales, en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo y HET-1, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con o bien:

- i) un sustituyente seleccionado del grupo a) y opcionalmente un sustituyente seleccionado de o bien el grupo b) o el grupo c); o
- 5 ii) 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo b) y opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo c); o
- iii) hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo c);

en donde los grupos a) a c) son como se indica a continuación:

10 grupo a) nitro,  $-C(O)_nR^{20}$ , un ácido carboxílico mímico o uno de sus bioisómeros,  $-NR^{21}R^{22}$ ,  $-C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-OC(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-NR^{21}C(O)_nR^{20}$ ,  $-NR^{20}CONR^{21}R^{22}$ ,  $-S(O)_2NR^{21}R^{22}$  o  $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$  donde R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo(1-6C) o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos, que contiene opcionalmente heteroátomos adicionales tales como S(O)<sub>m</sub>, oxígeno y nitrógeno;

15 grupo b) R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo(1-6C), ciano, alquilo(1-6C), hidroxilo, alcoxi(1-6C), benciloxi,  $-SO_m$  alquilo(1-6C) y  $-OSO_2$ alquilo(1-6C);

grupo c) halo;

20 y cuando R<sup>1</sup> está sustituido con dos grupos alcoxi(1-6C), estos pueden juntarse para formar un anillo de 5 o 6 miembros condensado a R<sup>1</sup>;

n es (independientemente en cada caso) 1 ó 2;

m es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

L<sup>1</sup> es un enlace directo o en un ligante seleccionado de  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-S(O)_m-$ ,  $-S(O)_mCH_2-$ ,  $-CH_2S(O)_m-$  y  $-(CR^7R^8)_{1-2}-$ ;

25 R<sup>2</sup> se selecciona de cicloalquilo(3-6C), bicicloalquilo(5-12C), fenilo, HET-2 y alquilo(2-6C); en donde R<sup>2</sup> está sustituido con  $-L^2-R^3$ ;

L<sup>2</sup> es un enlace directo o es un ligante seleccionado de  $-(CR^4R^5)_{1-2}-$ ,  $-O-(CR^4R^5)_{1-2}-$  y  $-CH_2(CR^4R^5)_{1-2}-$  (en donde para cada valor de L<sup>2</sup>, el grupo CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> está unido directamente a R<sup>3</sup>);

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-3C) y alcoxi(1-2C)alquilo(1-2C); con la condición que cuando  $L^2$  es  $-O-(CR^4R^5)_{1-2}$  entonces el  $R^4$  en el átomo de carbono unido directamente al átomo de oxígeno no es hidroxilo o alcoxi(1-3C);

5 cada  $R^5$  se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;

$R^3$  se selecciona de hidroxilo, carboxilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, y un ácido carboxílico mímico o bioisómero;

$R^6$  se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, metoxilo, haloalquilo(1-2C), metilo, etilo, ciano y metilsulfonilo;

10 cada  $R^7$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C1-4) y alcoxi (C1-4);

cada  $R^8$  se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;

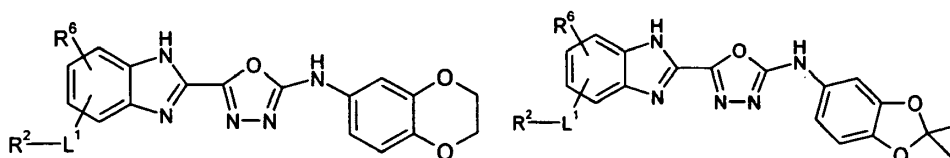
HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S (con la condición de que no hay enlaces O-O, S-S o O-S dentro del anillo);

15 HET-2 es un anillo heterociclilo saturado, parcialmente o totalmente insaturado, de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de O, N y S (con la condición de que no hay enlaces O-O, S-S o O-S dentro del anillo), en donde un átomo de carbono del anillo puede estar oxidado a  $C(O)$  y/o un átomo de azufre del anillo puede estar oxidado a  $S(O)$  o  $S(O)_2$ .

20 En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, como se describe inmediatamente más arriba en donde  $R^2$  está opcionalmente sustituido con  $-L^2-R^3$  como se describe inmediatamente arriba y en la presente memoria.

Debería entenderse que cuando  $L^1$  no es un enlace directo, la parte situada a la derecha del grupo ligante como está escrito está unida a  $R^2$ .

25 Deberá entenderse que la definición de  $R^1$  sustituido con dos grupos alcoxi(1-6C), unidos juntos para formar un anillo de 5 ó 6 miembros condensado a  $R^1$  pretende definir estructuras tales como aquellas mostradas a continuación (en donde, en estos ejemplos,  $R^1$  es fenilo):



En esta memoria descriptiva, el término "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. A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 1-10 átomos de carbono, adecuadamente de 1- 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1-4 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.

Se debe entender que los sustituyentes opcionales en cualquier grupo pueden estar unidos a cualquier átomo disponible, según sea apropiado, a menos que se especifique lo contrario, incluidos los heteroátomos con la condición de que éstos no estén cuaternizados por esa acción.

En esta memoria descriptiva, el término "heteroátomo" se refiere a átomos que no son de carbono tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

A menos que se especifique otra cosa, la expresión "haloalquilo" se refiere a grupos alquilo que llevan al menos un sustituyente halo. Esto incluye grupos perhalo en donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por halo, tal como fluoro.

Se debe entender que los sustituyentes opcionales en cualquier grupo pueden estar unidos a cualquier átomo disponible, según sea apropiado, a menos que se especifique lo contrario, incluidos los heteroátomos con la condición de que éstos no estén cuaternizados por esa acción.

En esta especificación se utilizan términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad tales como alcoxi-alquilo(C1-6). Estos términos deben ser interpretados de acuerdo con el significado que es evidente para una persona experta en la técnica para cada componente.

Cuando los sustituyentes opcionales se seleccionan de "0, 1, 2 ó 3" grupos, se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes seleccionados de uno de los grupos especificados, o los sustituyentes que se seleccionan de dos o múltiples de los grupos especificados. Un convenio análogo aplica a los sustituyentes elegidos de los grupos "0, 1 o 2" y "1 o 2" y cualquier otro grupo análogo.

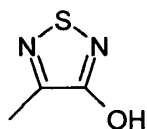
Los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición adecuada en, por ejemplo, un grupo alquilo. Por lo tanto, alquilo-(C1-6) sustituido con hidroxil incluye hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

Los ejemplos de **alquilo(1-4C)** incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo; ejemplos de **alquilo(1-6C)** incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, 1-2-dimetilpropilo y hexilo; ejemplos de **alquilo(2-6C)** incluyen etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo,

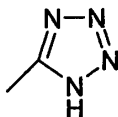
- 1-2-dimetilpropilo y hexilo; los ejemplos de **alcoxi(1-3C)** incluyen metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi; ejemplos de **alcoxi(1-4C)** incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi and terc-butoxi; ejemplos de **alcoxi(1-6C)** incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi y pentoxi; los ejemplos de **alcoxi(1-2C)alquilo(1-2C)** incluyen metoximetilo, etoximetilo y metoxietilo;
- 5 ejemplos de **cicloalquilo(3-6C)** incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; ejemplos de **bicicloalquilo(5-12C)** incluyen **norbornilo**, decalinilo (biciclo[4,4,0]decilo) (cis y trans), biciclo[5,3,0]decilo e hidrindanilo (biciclo[4,3,0]nonilo); ejemplos de halo son flúor, cloro, bromo y yodo; ejemplos de **haloalquilo(1-6C)** incluyen **haloalquilo(1-4C)** tal como clorometilo, fluoroetilo, fluorometilo, fluoropropilo, fluorobutilo, diclorometilo, difluorometilo, 1,2-difluoroetilo y
- 10 1,1-difluoroetilo así como perhaloalquilo(1-6C) (que incluye perhaloalquilo(1-4C)) tal como trifluorometilo, pentafluoroetilo, y heptafluoropropilo; ejemplos de **haloalquilo(1-2C)** incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y pentafluoroetilo; ejemplos de **hidroxialquilo(1-6C)** incluyen hidroxialquilo(1-3C) tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo; ejemplos de **alcoxi(1-6C)carbonilo** (N-alquil(1-6C)carbamoílo)
- 15 incluyen alcoxi(1-4C)carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo; ejemplos de **-S(O)<sub>m</sub>-alquilo(1-6C)** incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio y butiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo y butilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y butilsulfonilo; ejemplos de **-OS(O)<sub>2</sub>alquilo(1-6C)** incluyen metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi y tercbutilsulfoniloxi;
- 20

Tal como se emplea en la presente memoria, la referencia a ácido carboxílico mímico o bioisótero incluye grupos como los que se definen en The Practice of Medicinal Chemistry, Wermuth C.G. Ed.: Academic Press: Nueva York, 1996, p203. Ejemplos particulares de tales grupos incluyen  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{13}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  y grupos de sub-fórmula (a)-(i') a continuación

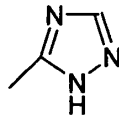
25



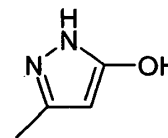
(a)



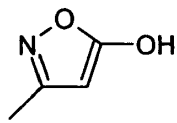
(b)



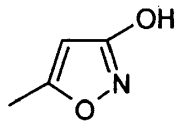
(c)



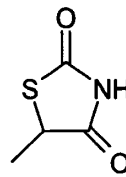
(d)



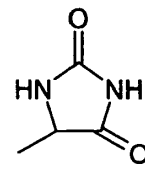
(e)



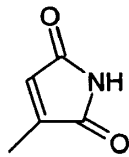
(f)



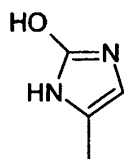
(g)



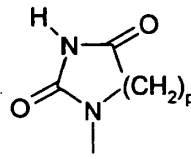
(h)



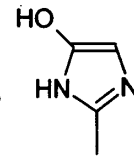
(i)



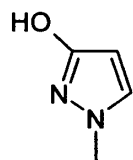
(j)



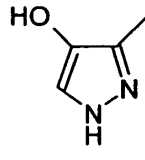
(k)



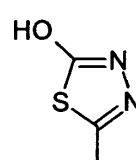
(l)



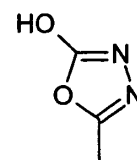
(m)



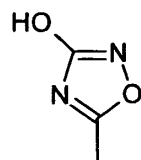
(n)



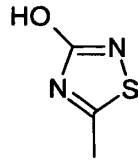
(o)



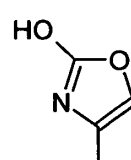
(p)



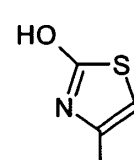
(q)



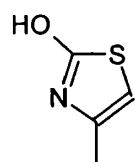
(r)



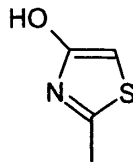
(s)



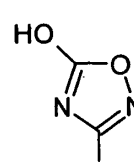
(t)



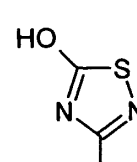
(u)



(v)

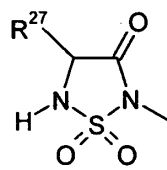


(w)

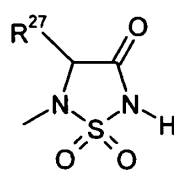


(x)

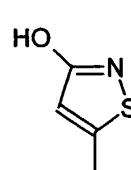
5



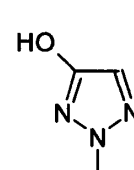
(y)



(z)

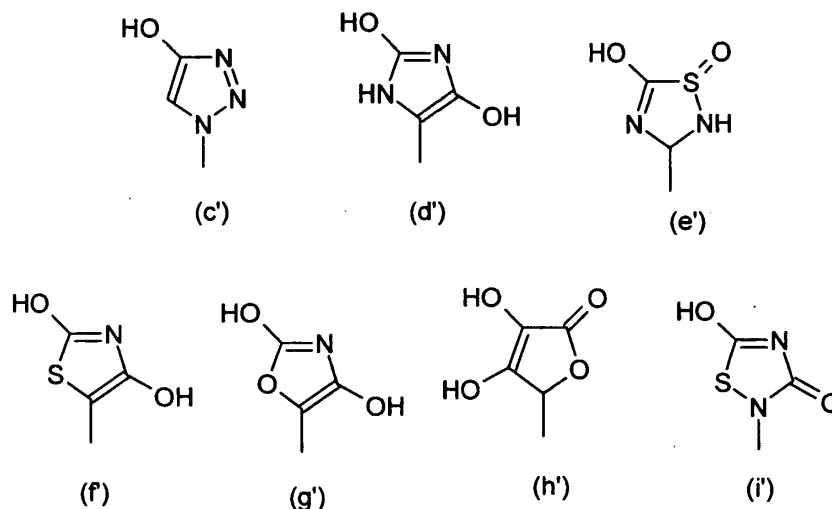


(a')



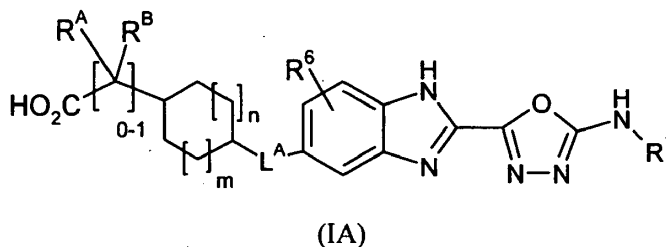
(b')





- 5 en donde  $R^{13}$  es un alquilo(1-6C), arilo o heteroarilo; y  $R^{27}$  es hidrógeno o alquilo(1-4C). Deberá entenderse que en las sub-fórmulas anteriores (a) a (i'), puede ser posible un tautomerismo ceto-enólico y que las sub-fórmulas (a) a (i') deberían abarcar todos sus tautómeros.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (IA), o una de sus sales,



- 10 en donde  $R^1$  se selecciona de fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, haloalquilo(1-6C), ciano, alquilo(1-6C), hidroxilo, alcoxi(1-6C),  $-SO_m$  alquilo(1-6C) y  $-OSO_2$  alquilo(1-6C); o  $R^1$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 fluoro;

$R^A$  y  $R^B$  son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

$R^6$  es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

- 15  $L^A$  es un enlace directo,  $-CH_2-$  o  $-O-$ ;

$m$  es 0, 1 ó 2;

$n$  es 0 o 1;

con la condición que  $m + n$  es 0, 1 ó 2.

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.

- 5 Se debe entender que cuando los sustituyentes contienen dos sustituyentes en una cadena de alquilo, en donde ambos están unidos por un heteroátomo (por ejemplo, dos sustituyentes alcoxi), entonces estos dos sustituyentes no son sustituyentes en el mismo átomo de carbono de la cadena de alquilo.

10 Ejemplos de HET-1 incluyen oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo e isotiazolilo.

15 Ejemplos de HET-2 incluyen oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, azetidino, homomorfolinilo, diazepinilo y azepinilo.

Ejemplos de anillos formados por  $NR^{21}R^{22}$  incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino y tiomorfolino (y sus versiones, en donde el azufre se ha oxidado a  $S(O)$  o  $(SO)_2$ ).

Si no se indica en otra parte, los sustituyentes opcionales adecuados para un grupo particular son aquellos indicados para los grupos similares en la presente memoria.

- 20 Un compuesto de fórmula (I) puede formar sales ácidas o básicas estable, y en tales casos puede ser apropiada la administración de un compuesto como una sal, y las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos convencionales tales como aquellos descritos a continuación.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos tal como metanosulfonato, tosilato,  $\alpha$ -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 sales básicas tales como una sal del grupo (I) (metales alcalinos), una sal del grupo (II) (metales alcalinotérreos), una sal amina orgánica, por ejemplo trietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, 30 *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 dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones.

35 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 sin son aceptables farmacéuticamente o no.

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

Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos compuestos de fórmula (I) contienen átomos 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 en 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, (véase, por ejemplo, el documento WO ), biotransformación o separación cromatográfica usando 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.

También se sobreentiende que ciertos compuestos de fórmula (I) y sus sales 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.

Como se indica anteriormente, se ha descubierto una serie de compuestos que tienen buena actividad inhibitoria de DGAT1. Tienen buenas propiedades físicas y/o farmacocinéticas en general.

Aspectos particulares de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, en donde los sustituyentes  $R^1$  a  $R^7$  y otros sustituyentes mencionados anteriormente tienen valores definidos anteriormente en la presente memoria, o cualquiera de los valores siguientes (que se pueden usar cuando proceda con cualquiera de las definiciones y realizaciones descritas anteriormente o a continuación en la presente memoria):

En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en una realización alternativa se proporcionan sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de compuestos de fórmula (I). En otra realización, se proporcionan sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de profármacos de compuestos de fórmula (I). Cuando se hace referencia en la presente memoria a un compuesto de fórmula (I) debería tomarse en general que aplica también a los compuestos de fórmula (IA).

Los valores particulares de grupos variables en los compuestos de fórmula (I) son como se indica a continuación. Estos valores se pueden utilizar cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones, aspectos o realizaciones, definidos anteriormente o de ahora en adelante.

- 5            1) R<sup>1</sup> es fenilo
- 2) R<sup>1</sup> es ciclopentilo o ciclohexilo
- 3) R<sup>1</sup> es HET-1
- 4) R<sup>1</sup> está sustituido con 1 sustituyente
- 5) R<sup>1</sup> está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de ciano, alcoxi(1-6C), benciloxi, -SO<sub>2</sub>Me y cloro
- 10            6) R<sup>1</sup> está sustituido con 2 sustituyentes alcoxi unidos juntos para formar un anillo condensado a R<sup>1</sup>
- 7) R<sup>1</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 fluoro
- 8) L<sup>1</sup> es un enlace directo
- 15            9) L<sup>1</sup> es -O-
- 10) L<sup>1</sup> es -OCH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>O-
- 11) L<sup>1</sup> es -S(O)<sub>m</sub>-, -S(O)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>m</sub>-
- 12) L<sup>1</sup> es -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>1-2</sub>-, tal como -CH<sub>2</sub>-
- 13) L<sup>1</sup> es un enlace directo o -O-
- 20            14) R<sup>2</sup> es cicloalquilo(3-6C), por ejemplo ciclohexilo
- 15) R<sup>2</sup> es bicicloalquilo(5-12C)
- 16) R<sup>2</sup> es fenilo
- 17) R<sup>2</sup> es HET-2
- 18) R<sup>2</sup> es alquilo(2-6C)

- 19)  $L^2$  es un enlace directo
- 20)  $L^2$  es  $-(CR^4R^5)_{1-2}-$
- 21)  $L^2$  es  $-O-(CR^4R^5)_{1-2}-$
- 22)  $L^2$  es  $-CH_2(CR^4R^5)_{1-2}-$
- 5      23)  $CR^4R^5$  es  $CH_2$
- 24)  $CR^4R^5$  es  $CHMe$
- 25)  $CR^4R^5$  es  $CMe_2$
- 26)  $CR^4R^5$  es  $CH_2CH(OH)$
- 27)  $CR^4R^5$  es  $CH_2CH(CH_2OH)$
- 10     28)  $CR^4R^5$  es  $CH_2CH(CH_2OMe)$
- 29)  $CR^4R^5$  es  $CH(OH)$
- 30)  $CR^4R^5$  es  $CH(OMe)$
- 31)  $L^2$  es un enlace directo o  $-CH_2-$
- 32)  $R^3$  es hidroxilo
- 15     33)  $R^3$  es carboxilo
- 34)  $R^3$  es alcóxicarbonilo(1-6C)
- 35)  $R^3$  es un ácido carboxílico mímico o bioisómero
- 36)  $R^3$  es carboxilo o alcóxido(1-6C)carbonilo
- 37)  $R^6$  es hidrógeno o flúor
- 20     38)  $R^6$  es hidrógeno

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de ciano, alcoxi(1-6C), benciloxi, -SO<sub>2</sub>Me y cloro, o sustituido con 1, 2 o 3 fluoro;

L<sup>1</sup> es un enlace directo o -O-;

R<sup>2</sup> es cicloalquilo(3-6C), por ejemplo ciclohexilo;

5 L<sup>2</sup> es un enlace directo o -CH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> es carboxi o alcoxi(1-6C)carbonilo; y

R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, como se describe inmediatamente arriba en donde R<sup>6</sup> es fluoro.

10 En otros aspectos de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, como se describe en cualquiera de los dos aspectos inmediatamente más arriba en donde R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de ciano, benciloxi y cloro, o sustituido con 1, 2 o 3 fluoro.

Más compuestos particulares de la invención son cada uno de los Ejemplos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto más independiente de la invención. En otros aspectos, la presente invención también comprende cualesquiera dos o más compuestos de los Ejemplos.

15 Los compuestos particulares de la invención son uno cualquiera o más de los siguientes, o sus sales:

20 ácido trans-2-[4-[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;

ácido trans-2-[4-[2-[5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;

ácido {trans-4-[2-(5-[[3-(benciloxi)fenil]amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil}acético;

25 ácido [trans-4-(2-[5-[(4-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil]acético;

ácido trans-2-[4-[2-[5-[(2-metoxifenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;

30 ácido trans-2-[4-[2-[5-(7,10-dioxabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trien-3-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;

- ácido trans-2-[4-[2-[5-[(4-clorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido trans-2-[4-[2-[5-[(3-clorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- 5 ácido trans-2-[4-[2-[5-[(4-metilsulfonilfenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido trans-2-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- 10 ácido trans-2-[4-[2-[5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido cis-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido cis-4-[[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;
- 15 ácido trans-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido cis-4-{4-fluoro-2-[5-(4-fluorofenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-iloxi}ciclohexanocarboxílico;
- 20 ácido trans-4-{4-fluoro-2-[5-(4-fluorofenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-iloxi}ciclohexanocarboxílico;
- ácido cis-4-[[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido trans-4-[[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;
- 25 ácido trans-3-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxipropanoico; y
- ácido trans-2-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxiacético.

Los intermedios 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 30, 31, 32 y otros intermedios descritos en la presente memoria también están dentro del alcance de la presente invención y por ello cada uno se proporciona como un aspecto separado independiente de la invención.

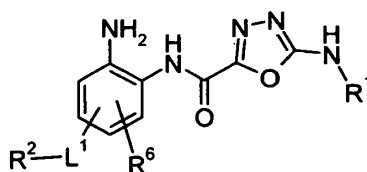
### Procedimiento

- 5 Un compuesto de fórmula (I) y sus sales se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido que se pueda aplicar a la preparación de compuestos químicos relacionados. Tales procedimientos, cuando se usan para preparar un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales, se proporcionan como una característica adicional de la invención.

- 10 En otro aspecto de la presente invención, también se proporciona que los compuestos de la fórmula (I) y sus sales se pueden preparar mediante un procedimiento a) a d) como se indica a continuación (en donde todas las variables son como se definen anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa):

a) reacción de un compuesto de fórmula (I) para formar otro compuesto de fórmula (I);

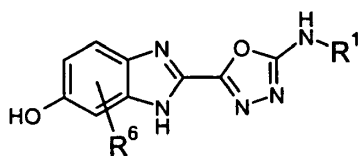
b) ciclación de un compuesto de fórmula (2);



(2)

15

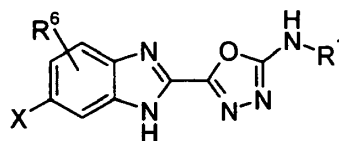
c) cuando  $L^1$  es -O- o -O-CH<sub>2</sub>-, mediante reacción de un compuesto de fórmula (3), o el compuesto hidroximetilo equivalente, con un compuesto de fórmula  $R^2-L^1-X^1$ , en donde  $X^1$  es un grupo saliente adecuado;



(3)

- 20 d) mediante reacción de un compuesto de fórmula (4) con un compuesto de fórmula  $R^2-L^1-X^2$ , en donde  $X^2$  es por ejemplo un ácido borónico, un estannano o un sulfuro,  $L^1$  es un enlace directo y X es adecuadamente halo;





(4)

y en adelante si es necesario o deseable:

- i) eliminar cualquier grupo protector; y/o
- ii) formar una de sus sales.

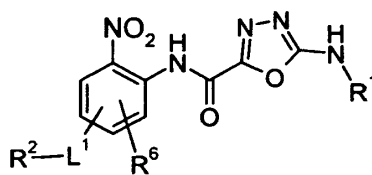
### 5 Proceso a)

Los ejemplos de conversiones de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), bien conocidos por los expertos en la materia, incluyen interconversiones de grupos funcionales tales como hidrólisis (en particular hidrólisis de ésteres), oxidación o reducción (tal como la reducción de un ácido a un alcohol), y/o funcionalización adicional mediante reacciones estándar tales como acoplamiento catalizado por metal o reacciones de desplazamiento nucleofílico.

### Proceso b)

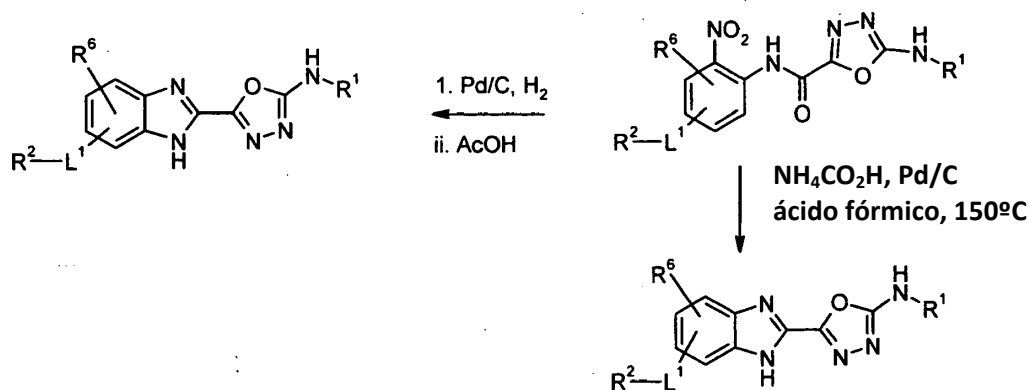
La ciclación del compuesto de fórmula (2) puede realizarse mediante tratamiento con ácido, por ejemplo ácido acético.

15 El compuesto de fórmula (2) puede obtenerse por reducción de un compuesto de fórmula (5) por ejemplo usando paladio/carbono o platino/carbono como catalizadores de la hidrogenación.



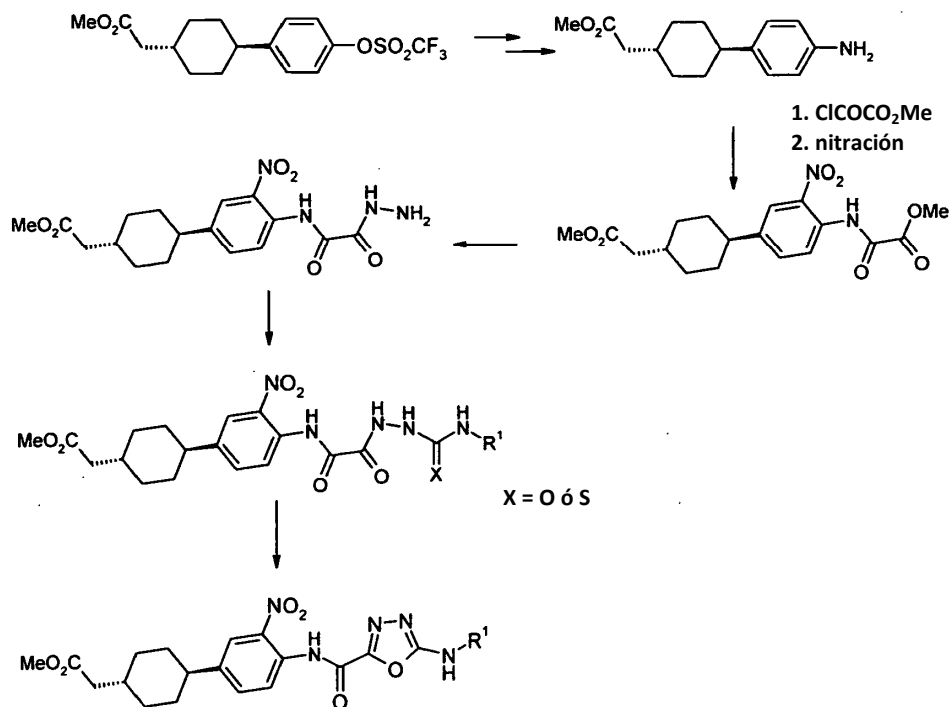
(5)

20 En algunas condiciones, la reducción del grupo nitro para dar el grupo amino y la ciclación para dar el anillo bencimidazol puede ocurrir en una etapa, como se ilustra en el Esquema 1 a continuación:



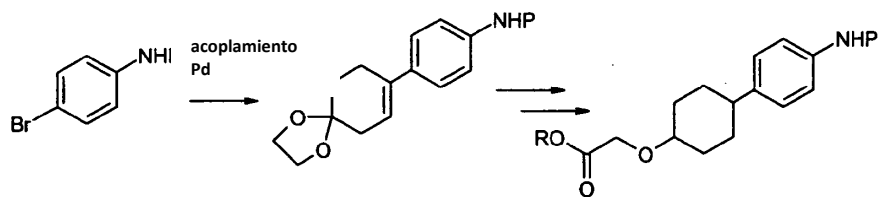
Esquema 1

Un compuesto de fórmula (5) puede obtenerse por ciclación de un derivado de hidrazina como se ilustra en el Esquema 2 a continuación:

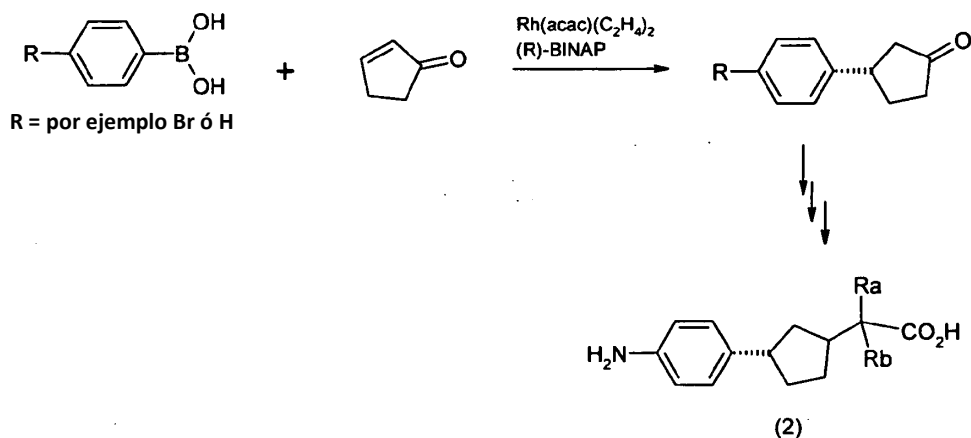


Esquema 2

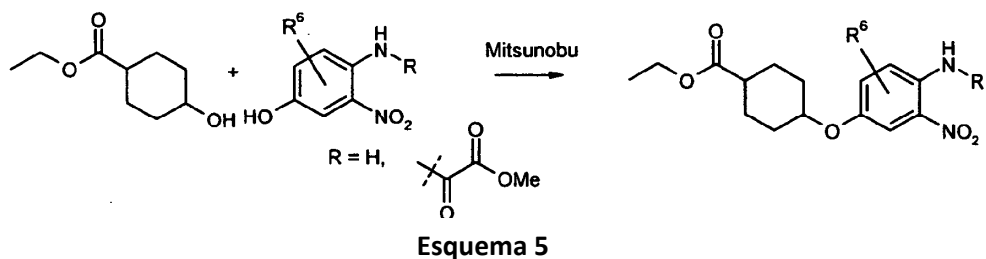
- 5 Para valores de  $-L^1-R^2$  distintos de los mostrados en el Esquema 2, se pueden obtener intermedios de amina análogos como se ilustra en los Esquemas 3 a 5 (donde P es un grupo protector adecuado).



Esquema 3



Esquema 4

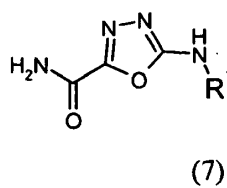
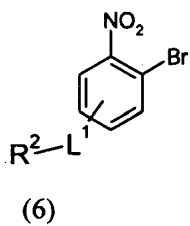


Esquema 5

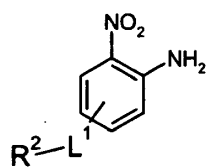
[acac = acetilacetona]

- 5 En una realización particular del Esquema 5, R<sup>6</sup> es fluoro.

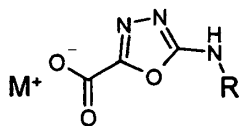
Los compuestos de fórmula (5) también se pueden obtener por acoplamiento de un compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (7), por ejemplo usando un catalizador de paladio tal como *tris*(dibencilidena)paladio(0) y el ligando apropiado tal como xantphos (reacción de Buchwald).



- Los compuestos de fórmula (5) también se pueden obtener por acoplamiento de un compuesto de fórmula (8) con una sal de fórmula (9) (en donde M es un contraión de un metal adecuado, por ejemplo sodio). Por ejemplo usando una reacción apropiada de acoplamiento, tal como una 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.

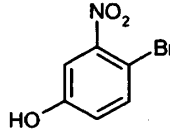
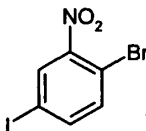


(8)

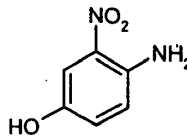
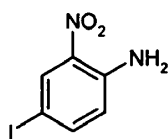


(9)

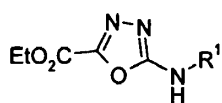
- Los compuestos de fórmula (6) se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los compuestos siguientes usando reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, por ejemplo usando paladio o reacciones de Mitsunobu o alquilación con el fenol. Ambos compuestos se pueden sintetizar como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1574,



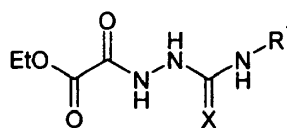
- Los compuestos de fórmula (8) se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los compuestos siguientes usando reacciones de acoplamiento catalizadas por metales por ejemplo usando catálisis con paladio o condiciones de Mitsunobu (como se muestra en el Esquema 5) o reacciones de alquilación con el fenol.



- Los compuestos de fórmula (7) y (9) se pueden obtener mediante aminólisis o hidrólisis alcalina de éster (10) tal como se prepara usando un procedimiento publicado (J. Het. Chem. 1977, 14, 1385-1388). El éster (10) se puede obtener por ciclación de un compuesto de fórmula (11) (donde X es O o S), que propiamente se puede obtener por reacción de un iso(tiocianato) R<sup>1</sup>-NCX (donde X es O o S) con un intermedio adecuado hidrazida.



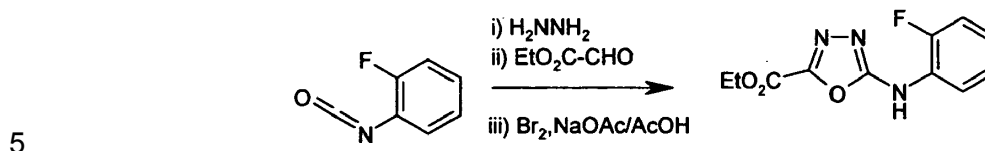
(10)



(11)

Los iso(tio)cianatos  $R^1\text{-NCX}$  (donde X es O o S) están comercialmente disponibles o se pueden obtener por reacción de la anilina  $R^1\text{-NH}_2$  con por ejemplo (tio)fosgeno o un equivalente de (tio)fosgeno seguido de una base adecuada (tal como trietilamina).

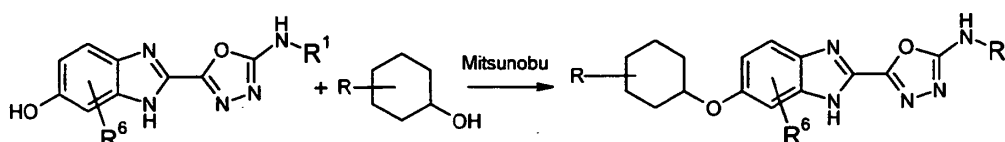
Un método alternativo para obtener compuestos de fórmula (8a) se ilustra a continuación:



### Proceso c)

Los compuestos de fórmula (3) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula  $R^2\text{-L}^1\text{-X}^1$  en una variedad de condiciones, dependiendo de la naturaleza de  $X^1$ . Por ejemplo, si  $X^1$  es H y  $L^1$  es -O- y  $R^2$  no es aromático entonces se pueden usar las condiciones bien conocidas para la reacción de Mitsunobu, por ejemplo,

10



Alternativamente, si  $X^1$  es un grupo saliente tal como halo y al menos o bien  $R^2$  no es aromático (por ejemplo  $R^2$  es alquilo) o  $L^1$  es  $-\text{OCH}_2-$ , entonces se puede usar una reacción de alquilación.

15 Los compuestos de fórmula (3) se pueden obtener por un método análogo al mostrado en el Esquema 6 a continuación, con un sustituyente oxígeno protegido (por ejemplo benciloxi) en lugar de bromo en el material de partida.

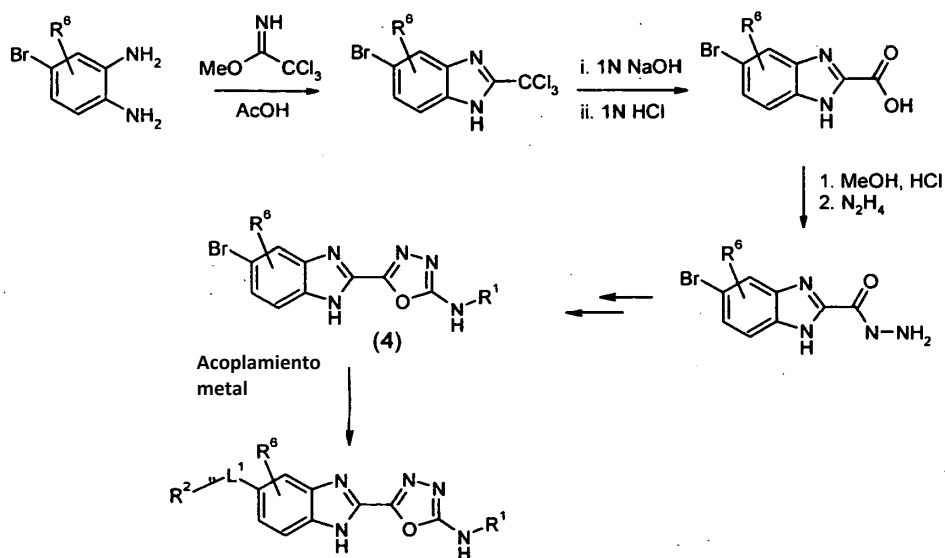
### Procedimiento d)

El procedimiento d) puede realizarse, por ejemplo mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio, por ejemplo, cuando  $X^2$  es adecuadamente un ácido borónico usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base tal como carbonato de potasio (reacción de Suzuki) o un estannano usando *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y trifenilarsina (reacción de Stille) o un grupo adecuado tal como un sulfuro usando condiciones de catalización metálica tales como las condiciones de catalización con paladio descritas en J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2180,

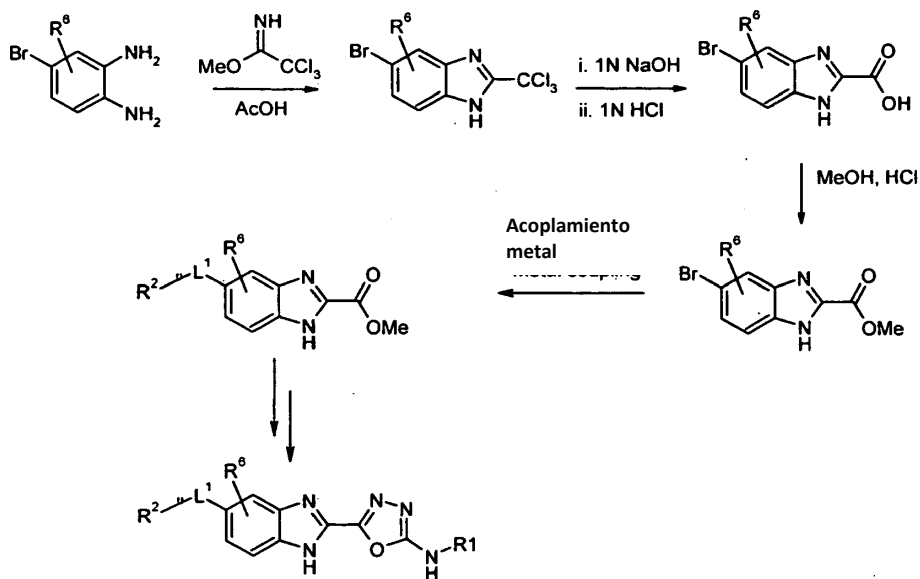
20

25

Los compuestos de fórmula (4) se pueden obtener como se ilustra en el Esquema 6:



Alternativamente los compuestos de este tipo se pueden obtener como se muestra en el Esquema 7:



- 5 Se apreciará que durante las reacciones anteriores, algunos grupos pueden necesitar se protegidos, por ejemplo el NH del anillo benzimidazol, si está presente, o el NH unido al anillo oxadiazol, o uno de sus precursores.

- Se apreciará que determinados sustituyentes de anillo de los varios existentes en los compuestos según la presente invención, por ejemplo,  $R^6$ , pueden ser introducidos por reacciones de sustitución aromática estándares, o ser generados por modificaciones convencionales del grupo funcional, tanto antes como inmediatamente después de los
- 10

procedimientos mencionados anteriormente y, como tales, se encuentran incluidos en el aspecto de procedimientos de la invención. Estas reacciones pueden convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la 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 son bien conocidos 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, por ejemplo, por hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alcanosulfinito o alcanosulfonilo.

Si no están comercialmente disponibles, los materiales de partida necesarios para los procedimientos tales como los descritos anteriormente se pueden obtener por procedimientos que se seleccionan de las técnicas estándar de química orgánica, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, técnicas que se describen o se ilustran en las referencias proporcionadas anteriormente, o técnicas que son análogas al procedimiento descrito anteriormente o los procedimientos descritos en los ejemplos. Se remite además al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 5ª Edición, de Jerry March y Michael Smith, publicado por John Wiley & Sons 2001, para una guía general de las condiciones de reacción y reactivos.

Se apreciará que algunos intermedios de compuestos de la fórmula (I) también son nuevos y que se proporcionan como aspectos separados de la invención. En particular, algunos compuestos de fórmulas (2), (3), (4) y/o (5) se proporcionan cada uno como aspectos independientes de la invención.

También debe ser apreciado que en algunas de las reacciones mencionadas en este documento puede ser necesario/deseable proteger a los grupos sensibles de los compuestos. Los ejemplos en los que la protección es necesaria o deseable, son conocidos por los expertos en la materia, ya que son métodos adecuados para tal protección. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (para ilustración véase T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991).

Los grupos protectores se pueden retirar por cualquier método conveniente 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 reactantes 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 grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo grupo son, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un alcanóilo tal como un acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, 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 aroilo se puede 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 eliminar un grupo sililo tal como trimetilsililo o SEM, por ejemplo, mediante fluoruro o ácido acuoso; o se puede retirar un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, por 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 alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. 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 alcoxicarbonilo o un grupo aroilo, 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, puede eliminarse un grupo acilo tal como un grupo t-butoxicarbonilo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede eliminarse, 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 adecuado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxiethylamina o con hidrazina.

20 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 sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.



También pueden utilizarse resinas como grupo protector.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la práctica química, o se pueden eliminar durante una etapa de reacción o tratamiento posterior o tratamiento.

- 5 El químico orgánico experto será capaz de utilizar y adaptar la información contenida y referenciada en 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 y productos necesarios.

- 10 La eliminación de cualquier grupo protector y la formación de una sal (aceptable farmacéuticamente) están dentro de la capacidad de un químico orgánico ordinario usando técnicas estándar. Además, los detalles de estas etapas se han proporcionado anteriormente en la presente memoria.

- 15 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un material de partida ópticamente activo (formado, por ejemplo, por inducción asimétrica de 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.

- 20 De manera similar, cuando se requiere un regioisómero puro de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un regioisómero puro como material de partida o por resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermedios utilizando un procedimiento estándar.

- 25 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) e (IZA) según se ha definido anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para un 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 un uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la 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, para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o administración intramuscular o como un supositorio para administración rectal).
- 35

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

- 5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algérico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-
- 10 hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden estar no recubiertas o recubiertas o para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo en el tubo digestivo o 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 ingrediente activo se mezcla 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 ingrediente activo se mezcla 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 arábica; agentes de dispersión o agentes humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con
- 25 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
- 30 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-
- 35 hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saporíferos y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

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 agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se  
5 pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral apetitosa. Se pueden conservar estas composiciones por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

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 agente dispersante o  
10 humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ilustran agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, por los mencionados ya anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

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  
15 oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos que se encuentran en la naturaleza tales como soja, lecitina, ésteres o  
20 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 agentes edulcorantes, saporíferos y conservantes.

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

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión  
30 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.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo bien como aerosol que  
35 contiene gotitas sólidas finamente divididas o líquidas. Se pueden usar propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles y el dispositivo

para aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

5 Para más información sobre formulación se remite al lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; jefe del panel editorial), Pergamon Press 1990.

10 La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y de la vía de administración particular. 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 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; jefe del panel editorial), Pergamon Press 1990.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definen en la presente memoria del mismo, para uso en un método de tratamiento del cuerpo del ser humano o del animal por tratamiento.

La referencia en la presente memoria a un compuesto de fórmula (I) debería entenderse que se refiere igualmente a los compuestos de fórmula (I) e (IZA).

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

25 Una característica adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como un medicamento.

Convenientemente, este es un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como medicamento para producir una inhibición de la actividad de DGAT1 en animales de sangre caliente tales como el ser humano.

30 De forma particular, éste es un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como un medicamento para tratar diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

35 Así, según un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la preparación de un medicamento para uso en la producción de una inhibición de la actividad de DGAT1 en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

Así, según un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus y/o la obesidad en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.

- 5 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la producción de una inhibición de la actividad de DGAT1 en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.
- 10 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano.
- 15 De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir una inhibición de la actividad de DGAT1 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definen anteriormente en la presente memoria.
- 20 De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se proporciona un método para tratar la diabetes mellitus y/o la obesidad en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definen anteriormente en la presente memoria.
- 25 Como se ha establecido anteriormente, el tamaño de la dosis requerido para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía de administración y de la intensidad de la enfermedad que se está tratando. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 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 ser determinada por el médico que está tratando a un paciente particular.
- 30

Como se ha explicado anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención son de interés por su capacidad para inhibir la actividad de la DGAT1. Un compuesto de la invención, puede ser útil, por lo tanto para la prevención, retraso o tratamiento de un intervalo de estados patológicos que incluyen la diabetes mellitus, más específicamente diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) y complicaciones que surgen de ella (por ejemplo retinopatía,

neuropatía y nefropatía), tolerancia disminuida a la glucosa (IGT), afecciones de glucosa disminuida en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico, artritis, osteoporosis, obesidad y trastornos relacionados con la obesidad, (que incluyen enfermedad vascular periférica, que incluye claudicación intermitente), fallo cardíaco y algunas miopatías cardíacas, isquemia miocárdica, reperfusión e isquemia cerebral, hiperlipidemias, aterosclerosis, infertilidad y síndrome de ovario poliquístico); los compuestos de la invención pueden también ser útiles para la debilidad muscular, enfermedades de la piel tales como acné, enfermedad de Alzheimer, diversas enfermedades inmunomoduladoras (tales como psoriasis), infección por HIV, síndrome inflamatorio de bowel y enfermedad inflamatoria de bowel tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

En particular, los compuestos de la presente invención son de interés para la prevención, retraso o tratamiento de la diabetes mellitus y/o la obesidad y/o los trastornos relacionados con la obesidad. En un aspecto, los compuestos de la invención se usan para prevenir, retrasar o tratar la diabetes mellitus. En otro aspecto, los compuestos de la invención se usan para prevenir, retrasar o tratar la obesidad. En un aspecto adicional, los compuestos de la invención se usan para prevenir, retrasar o tratar los trastornos relacionados con la obesidad.

La inhibición de la actividad de DGAT1 descrita en la presente memoria, puede aplicarse como tratamiento exclusivo o asociado a otra u otras sustancias y/o tratamientos para la indicación que se esté tratando. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en un único comprimido o en comprimidos separados. Por ejemplo, tal tratamiento conjunto puede ser beneficioso en el tratamiento del síndrome metabólico [definido como obesidad abdominal (medido por la circunferencia de la cintura frente al género y el origen étnico) más cualquiera de los dos de los siguientes: hipertrigliceridemia ( $> 150$  mg/dl;  $1,7$  mmol/l); HDLc bajo ( $<40$  mg/dl o  $<1,03$  mmol/l para hombres y  $<50$  mg/dl o  $1,29$  mmol/l para mujeres) o en tratamiento por HDL bajo (lipoproteína de alta densidad); hipertensión (SBP  $\geq 130$  mmHg DBP  $\geq 85$  mmHg) o en tratamiento por hipertensión; e hiperglicemia (glucosa plasmática en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o  $5,6$  mmol/l o tolerancia disminuida a la glucosa o diabetes mellitus preexistente) - International Diabetes Federation & input de IAS/NCEP].

Tales tratamientos conjuntos pueden incluir las siguientes categorías principales:

- 1) Terapias anti-obesidad tales como aquellas que causan pérdida de peso mediante efectos en la ingesta de comida, 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) Agentes que mejoran la acción de la incretina (por ejemplo, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y agonistas de GLP-1);
- 4) Agentes sensibles a la insulina incluyendo agonistas de PPAR $\gamma$  (por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona) y agentes con actividad PPAR $\alpha$  y  $\gamma$  asociadas;
- 5) Agentes 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) Agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa procedente del intestino (por ejemplo acarbosa);
- 7) Agentes que impiden la reabsorción renal de la glucosa (inhibidores de SGLT);
- 8) Agentes destinados a tratar las complicaciones de una hiperglucemia prolongada (por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa);
- 9) Agentes anti-dislipemia tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ej., estatinas); agonistas de PPAR $\alpha$  (fibratos, por ej., gemfibrozil); secuestrantes de ácido biliar (colestiramina); inhibidores de la absorción del colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácido biliar (IBATi) y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 10) Agentes antihipertensores tales como, bloqueantes  $\beta$  (por ej., atenolol, inderal); inhibidores de ACE (por ej., lisinopril); Antagonistas de calcio (por ej., nifedipina); Antagonistas de los receptores de angiotensina (por ej., candesartán), antagonistas  $\alpha$  y agentes diuréticos (por ej., furosemida, benztiázida);
- 11) Moduladores de hemostasis tales como antitrombóticos, activadores de fibrinólisis y agentes antiplaquetas; antagonistas de trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa); agentes antiplaquetas (por ej., aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;
- 12) Agentes que antagonizan las acciones del glucagón y
- 13) Agentes anti-inflamatorios tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (por ej., aspirina) y agentes anti-inflamatorios esteroideos (por ej., cortisona).

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el

desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad de la DGAT1 en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

- 5 Como se indica anteriormente, todos los compuestos y sus sales correspondientes son útiles en la inhibición de DGAT1. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de ácido correspondientes para inhibir DGAT1 se puede demostrar empleando el ensayo enzimático siguiente:

#### **Ensayo Enzimático Humano**

- 10 El ensayo *in vitro* para identificar los inhibidores DGAT1 usa DGAT1 humana expresada en membranas celulares de insectos como fuente de enzimas (Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 13018-13023). Brevemente, las células sf9 se infectaron con baculovirus recombinante que contenía secuencias que codifican DGAT1 humana y se recolectaron después de 48 h. Las células se lisaron mediante sonicación y se aislaron las membranas centrifugando a 28000 rpm  
15 durante 1 h a 4°C en un gradiente de sacarosa de 41%. La fracción de membrana en la interfase se recogió, se lavó y se almacenó en nitrógeno líquido.

- La actividad de DGAT1 se ensayó mediante una modificación del método descrito por Coleman (Methods in Enzymology 1992, 209, 98-102). El compuesto a 1-10 µM se incubó con 0,4 µg de proteína de membrana, 5 mM MgCl<sub>2</sub> y 100 µM de 1,2 dioleoil-sn-glicerol en un volumen total de  
20 ensayo de 200 µl en tubos de plástico. La reacción se inició añadiendo coenzima A <sup>14</sup>C oleoil (concentración final de 30µM) y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se paró por adición de 1,5 mL de 2-propanol:heptano:agua (80:20:2). El producto radioactivo trioleína se separó en la fase orgánica mediante adición de 1mL de heptano y 0,5 mL de tampón carbonato 0,1 M de pH 9,5. La actividad de DGAT1 se cuantificó mediante  
25 conteo de alícuotas de la capa superior de heptano por centelleo líquido.

- Usando este ensayo los compuestos muestran generalmente actividad con IC<sub>50</sub> <10µM, particularmente < 1 µM. El ejemplo 10 mostraba una IC<sub>50</sub> = 0,01 µM y los Ejemplos 1 a 4 las siguientes, respectivamente: 0,011 µM; 0,01 µM; 0,006 µM y 0,019 µM. Los Ejemplos 6 a 8 mostraban las siguientes, respectivamente: 0,054 µM; 0,002 µM y 0,008 µM. El ejemplo 11  
30 mostraba una IC<sub>50</sub> = 0,003 µM y los Ejemplos 14 a 18 las siguientes, respectivamente: 0,043 µM; 0,019 µM; 0,023 µM; 0,013 µM y 0,016 µM.

La capacidad de los compuestos de fórmula (I), y sus sales ácidas correspondientes aceptables farmacéuticamente para inhibir la DGAT1 se puede demostrar además empleando los ensayos 1) y 2) celulares completos siguientes :

35



**1) Medida de la Síntesis de Triglicéridos en Células 3T3**

Se cultivaron células 3T3 de adipocito de ratón hasta confluencia en placas de 6 pocillos en medio que contiene suero de ternero recién nacido. Se indujo la diferenciación de las células mediante incubación en medio que contiene 10% de suero de ternero fetal, 1 µg/mL de insulina, 0,25 µM de dexametasona e isobutilmetil xantina 0,5 mM. Después de 48 h las células se mantuvieron en un medio que contenía 10% de suero de ternero fetal y 1 µg/mL de insulina durante otros 4-6 días. Para el experimento, el medio se cambió a medio sin suero y las células se pre-incubaron con compuesto solubilizado en DMSO (concentración final 0,1%) durante 30 minutos. La lipogénesis "de novo" se midió mediante la adición de acetato de sodio 0,25 mM más 1 µCi/mL de <sup>14</sup>C-acetato de sodio a cada pocillo durante 2 h más (J. Biol. Chem., 1976, 251, 6462-6464). Las células se lavaron en fosfato salino tamponado y se solubilizaron en dodecilsulfato de sodio al 1%. Se eliminó una alícuota para la determinación de proteínas usando un kit de estimación de proteínas (Perbio) basado en el método de Lowry (J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275). Los lípidos se extrajeron en la fase orgánica usando una mezcla de heptano:propan-2-ol:agua (80:20:2) seguido de alícuotas de agua y heptano según el método de Coleman (Methods in Enzymology, 1992, 209, 98-104). La fase orgánica se recogió y el disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. Los extractos se solubilizaron en iso-hexano:ácido acético (99:1) y los lípidos se separaron mediante una cromatografía líquida de alta resolución en fase normal (HPLC) usando una columna Lichrospher diol-5,4 × 250 mm y un sistema de gradiente de disolvente iso-hexano:ácido acético (99:1) e iso-hexano:propan-2-ol:ácido acético (85:15:1), caudal de 1 mL/minuto según el método de Silversand y Haux (1997). La incorporación del radiomarcador en la fracción de triglicérido se analizó usando un Detector Radiomatic Flo-one (Packard) conectado a la máquina de HPLC.

**2) Medida de la Síntesis de Triglicéridos en Células MCF7**

Se cultivaron células epiteliales de mamífero (MCF7) hasta confluencia en placas de 6 pocillos en medio que contenía suero de ternero fetal. Para el experimento, el medio se cambió a medio sin suero y las células se pre-incubaron con compuesto solubilizado en DMSO (concentración final 0,1%) durante 30 minutos. La lipogénesis "de novo" se midió mediante la adición de 50 µM de acetato de sodio más 3 µCi/mL de <sup>14</sup>C-acetato de sodio a cada pocillo durante otras 3 horas (J. Biol. Chem., 1976, 251, 6462-6464). Las células se lavaron en fosfato salino tamponado y se solubilizaron en dodecilsulfato de sodio al 1%. Se eliminó una alícuota para la determinación de proteínas usando un kit de estimación de proteínas (Perbio) basado en el método de Lowry (J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275). Los lípidos se extrajeron en la fase orgánica usando una mezcla de heptano:propan-2-ol:agua (80:20:2) seguido de alícuotas de agua y heptano según el método de Coleman (Methods in Enzymology, 1992, 209, 98-104). La fase orgánica se recogió y el disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. Los extractos solubilizados en isohexano:ácido acético (99:1) y los lípidos separados mediante cromatografía líquida de

alta resolución en fase normal (HPLC) usando una columna Lichrospher diol-5, 4 × 250 mm y un sistema de gradiente de disolventes de iso-hexano:ácido acético (99: 1) e iso-hexano:propan-2-ol:ácido acético (85:15:1), caudal de 1 mL/minuto según el método de Silversand y Haux (J. Chromat. B, 1997, 703, 7-14). La incorporación del radiomarcador en la fracción de triglicérido se analizó usando un Detector Radiomatic Flo-one (Packard) conectado a la máquina de HPLC.

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

## 10 **Ejemplos**

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

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18°-25°C y en atmósfera de un gas inerte, tal como argón;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pa; 4,5-30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 60°C;

(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™, 60Å, con un tamaño de partícula de 32-63 μm, suministrado por Biotage, una división de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, EE.UU.;

(iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se dan únicamente a título ilustrativo;

(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;

cuando se dan, se citan los datos de RMN (<sup>1</sup>H) y están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz ó 400 MHz (a menos que se indique de otro modo) utilizando perdeuterio dimetil sulfóxido (DMSO-d6)

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; a, ancho;

- 5 (vii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos del SI;
- (viii) las relaciones de disolvente se indican en términos de volumen: volumen (v/v);
- (ix) el espectro de masas (MS) (bucle) se registró en un Micromass Platform LC equipado con un detector HP 1100; a menos que se exprese de otro modo, el ión de masa citado es (MH<sup>+</sup>);
- 10 (x) LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas) se registró en un sistema que comprende Waters 2790 LC equipado con un detector de matriz de diodos Waters 996 Photodiode y Micromass ZMD MS, usando una columna Phenomenex® Gemini 5u C18 110A 50x2 mm y eluyendo con un caudal de 1,1 ml/min con 5% (Agua/Acetonitrilo (1:1) + 1% ácido fórmico) y un gradiente que aumenta de 0-95% de acetonitrilo durante los primeros 4 minutos, siendo el resto (95-0%) agua y donde los Tiempos de Retención de la HPLC se reflejan en minutos en este sistema a menos que se establezca otra cosa a menos que se exprese de otro modo, el ión de masa citado es (MH<sup>+</sup>);
- 15 (xi) donde están indicados los cartuchos de separación de fases entonces se usaron columnas ISOLUTE Phase Separator de 70ml, suministradas por Argonaut Technologies, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Reino Unido;
- (xii) donde se hace referencia a un cartucho SiliCycle esto significa un cartucho que contiene Gel de Sílice Ultra Puro de tamaño de partícula de malla 230-400, tamaño de poro 40 -63 um, suministrado por SiliCycle Chemical Division, 1200 Ave St-Jean-Baptiste, Suite 114, Quebec City, Quebec, G2E 5E8, CANADÁ;
- 25 (xiii) donde se hace referencia a Isco Companion entonces se usa un instrumento cromatográfico Combiflash companion, suministrado por ISOC Inc. Address Teledyne ISOC Inc, 4700 Superior Street, Lincoln, NE 68504, EE.UU.;
- 30 (xiv) donde se hace referencia a un microondas esto significa un microondas Biotage Initiator sixty o Smith Creator, suministrado por Biotage, una división de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, EE.UU.;

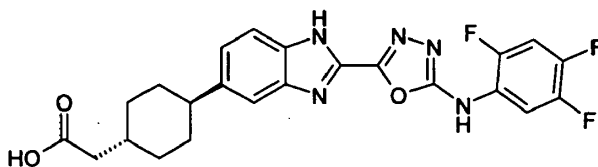
- 5 (xv) donde se hace referencia a GCMS entonces se realizó un análisis de Cromatografía de Gas -Espectrometría de Masas en un sistema QP-2010 GC-MS ajustado con un automuestreador AOC 20i y controlado por el programa informático 'GCMS solutions', versión 2.0, suministrado por Shimadzu, Milton Keynes, MK12 5RE, GB; la columna GC era una DB-5MS de 25 m de longitud, d.i. 0,32 mm con un espesor de película de 0,52 µm suministrada por J & W Scientific, Folsom, CA, USA;
- 10 (xvi) donde se hace referencia a centrífugo esto significa un Genevac EZ-2plus, suministrado por Genevac Limited, The Sovereign Centre, Farthing Road, Ipswich, IP1 5AP, GB;
- 15 (xvii) donde se hace referencia a cromatografía quiral esto generalmente se realiza usando una columna de 20µm Merck 50mm Chiralpak AD, (Fase Quiral Estacionaria suministrada por Chiral Technologies Europe, Parc d'Innovation, Bd. Gonthier d'Andernach, 67404 Illkirch Cedex, Francia), usando MeCN/2-propanol/AcOH (90/10/0.1) como eluyente, caudal 80 mL/min, longitud de onda 300nm, usando un instrumento de HPLC prep Gilson (cabezas de 200ml);
- (xviii) los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Buchi 530 y están sin corregir;
- 20 (xix) la hidrogenación a gran escala a 2 bar para el Intermedio 1ii se realizó usando un hidrogenador Buchi Modelo 280 (Buchi AG, Gschwaderstrasse 12, CH 8610, Uster / Suiza);
- (xx) Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en lo sucesivo o en la sección de procedimientos anteriormente expuesta:
- Et<sub>2</sub>O o éter dietílico
- DMF dimetilformamida
- 25 DCM diclorometano
- DME 1,2-dimetoxietano
- MeOH metanol
- EtOH etanol
- H<sub>2</sub>O agua
- 30 TFA Ácido trifluoroacético
- THF Tetrahidrofurano

	DMSO	dimetilsulfóxido;
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	EDCI (EDAC)	hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	DIPEA	diisopropiletilamina
5	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	EtOAc	acetato de etilo
	NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio / hidrogenocarbonato de sodio
	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato de potasio
	PS	polímero soportado
10	BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'binafilo
	Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	Dbp	dibencilidinoacetona
	PS-CDI	carbonildiimidazol soportado por polímero
	CH <sub>3</sub> CN o MeCN	acetonitrilo
15	H	hora
	Min	minuto
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	NaOH	hidróxido de sodio
	AcOH	ácido acético
20	DMA	dimetil acetamida
	NBuLi	n-butil litio
	MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
	CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
25	CD <sub>3</sub> OD	metanol per-deuterado
	Boc	terc-butoxicarbonilo

Todos los nombres de los compuestos finales se dedujeron usando el paquete informático ACD NAME.

La preparación de los intermedios usados en cada Ejemplo se describe al final de la sección de los ejemplos de compuestos.

**Ejemplo 1: ácido trans-2-[4-[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético**



5

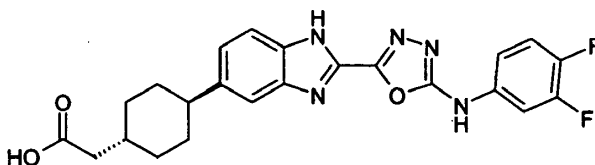
Una disolución de éster metílico del ácido trans-2-[4-[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético (Intermedio 1,530 mg, 1,09 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (459 mg, 11 mmol) en una mezcla de THF (15 mL), agua (15 mL) y MeOH (30 mL) se agitó a 35°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío a un cuarto de su volumen original y a continuación se añadió una disolución acuosa 1N de ácido cítrico (80 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (40 mL) y después se recristalizó a partir de MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (400 mg, 78%).

10

<sup>1</sup>H NMR δ 1,11-1,20 (2H, m), 1,48-1,52 (2H, m), 1,76-1,87 (5H, m), 2,15-2,17 (2H, d), 2,53 - 2,61 (1H, m), 7,19 (0,5H, d), 7,25 (0,5H, d), 7,36 (0,5H, s), 7,46 (0,5H, d), 7,57 (0,5H, s), 7,64 (0,5H, d), 7,70-7,77 (1H, m), 8,19 - 8,27 (1H, m), 11,06 (1H, br s), 12,06 (1H, br s), 13,57 (1H, s); MS m/e MH<sup>+</sup> 472,

15

**Ejemplo 2: ácido trans-2-[4-[2-[5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético**



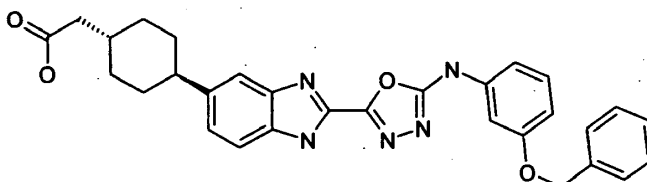
20

Una disolución de trans-2-[4-[2-[5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acetato de metilo (Intermedio 2, 238mg, 0,51mmol) e hidróxido de litio monohidratado (214mg, 5,09mmol) en una mezcla de THF (8mL), agua (8mL) y MeOH (16mL) se agitó a 35°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío a un cuarto de su volumen original y después se añadió una disolución acuosa 1N de ácido cítrico (80 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (40 mL) y después se recristalizó a partir de MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (95 mg, 41%).

25

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1,12-1,21 (2H, m), 1,49 - 1,58 (2H, m), 1,75-1,88 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,60 (1H, m), 7,22 - 7,65 (5H, m), 7,71 - 7,77 (1H, m), 11,17-11,30 (1H, m), 11,80 - 12,20 (1H, s), 13,50 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  454,

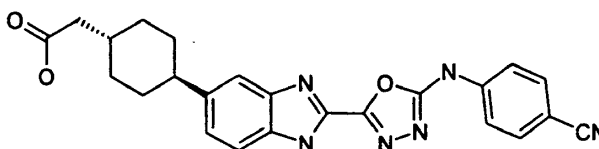
**Ejemplo 3: ácido {trans-4-[2-(5-{[3-(benciloxi)fenil]amino}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil}acético**



Una disolución de hidróxido de litio en agua (10%, 2 mL) se añadió en una porción a una suspensión agitada de *{trans-4-[2-(5-{[3-(benciloxi)fenilo]amino}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil}acetato de metilo* (Intermedio 3, 200 mg, 0,372 mmol) en una mezcla 1:1 de THF y MeOH (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió una disolución acuosa 1M de ácido cítrico (10 mL) y después la mezcla se filtró para dejar un sólido que se lavó con agua (2x10 mL). El producto bruto se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo claro (30mg,15%).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,5-2,7 (1H, m), 5,12 (2H, d), 6,75 (1H, d), 7,16-7,68 (11H, m), 10,96 (1H, d), 12,1 (1H, s), 13,5 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  524,

**Ejemplo 4: ácido [trans-4-(2-{5-[4-cianofenil]amino}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil}acético**



Se añadió *[trans-4-(2-{5-[4-cianofenil]amino}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil}acetato de metilo* (Intermedio 4, 220 mg, 0,48 mmol) en una porción a una disolución de trimetilsilanolato de potasio (619 mg, 4,82 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 80°C durante 10 min. La mezcla se concentró a vacío y después se añadió una disolución acuosa 1M de ácido cítrico. La mezcla se agitó durante 20 min y después se filtró para dejar un sólido, que se lavó con agua (2x10 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (200 mg, 94%).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$ 1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,52-2,7 (1H, m), 7,06-7,64 (3H, m), 7,79 (2H, d), 7,86 (2H, d), 11,5 (1H, s), 12,0 (1H, s), 13,55 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  443,

### Ejemplos 5-11

- 5 Los Ejemplos siguientes se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3 usando los Intermedios 5-11 como materiales de partida:

**Ejemplo 5:** Ácido (4-{2-[5-(2-metoxi-fenilamino)[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-ciclohexil)acético.

10 **Ejemplo 6:** Ácido (4-{2-[5-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilamino)[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-ciclohexil)acético.

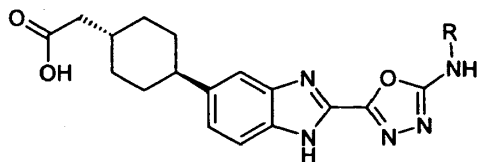
**Ejemplo 7:** Ácido (4-{2-[5-(4-clorofenilamino)[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-ciclohexil)acético.

**Ejemplo 8:** Ácido (4-{2-[5-(3-clorofenilamino)[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-ciclohexil)acético.

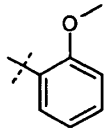
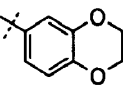
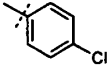
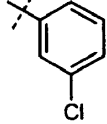
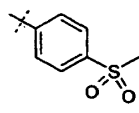
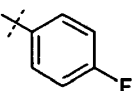
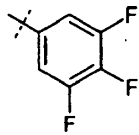
15 **Ejemplo 9:** Ácido (4-{2-[5-(4-metilsulfonilfenilamino)[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-ciclohexil)acético.

**Ejemplo 10:** Ácido (4-{2-[5-(4-fluorofenilamino)[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-ciclohexil)acético.

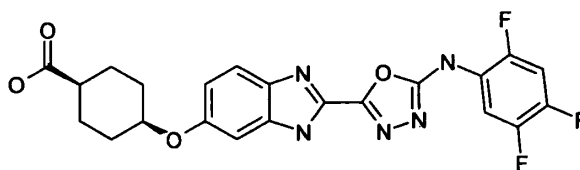
20 **Ejemplo 11:** Ácido (4-{2-[5-(3,4,5-trifluorofenilamino)[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-ciclohexil)acético.





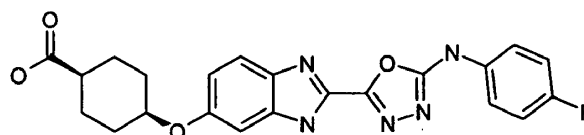
Ej.	R	Espectro $^1\text{H}$ RMN	MS m/e $\text{MH}^+$
5		$\delta$ 1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,52-2,7 (1H, m), 3,87 (3H, s), 7,0-7,65 (6H, m), 8,0 (1H, d), 10,05 (1H, d), 12,1 (1H, s), 13,5 (1H, s).	448
6		$\delta$ 1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,5-2,68 (1H, m), 4,18-4,32 (4H, m), 6,9 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 7,15-7,68 (3H, m), 7,26 (1H, d), 10,7 (1H, s), 12,1 (1H, s), 13,5 (1H, s).	476
7		$\delta$ 1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,52-2,7 (1H, m), 7,15-7,7 (3H, m), 7,47 (2H, d), 7,67 (2H, d), 11,1 (1H, d), 12,08 (1H, s), 13,55 (1H, s).	452
8		$\delta$ 1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,52-2,7 (1H, m), 7,1-7,83 (7H, m), 11,2 (1H, d), 12,08 (1H, s), 13,6 (1H, s).	452
9		$\delta$ 1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,52-2,7 (1H, m), 3,24 (3H, s), 7,2-7,75 (3H, m), 7,9 (2H, d), 8,03 (2H, d), 11,6 (1H, d), 12,2 (1H, s), 13,7 (1H, s).	497
10		$\delta$ 1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,52-2,7 (1H, m), 7,15-7,7 (7H, m), 11,0 (1H, d), 12,1 (1H, s), 13,55 (1H, s).	436
11		$\delta$ 1,09-1,24 (2H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,7-1,91 (5H, m), 2,17 (2H, d), 2,52-2,7 (1H, m), 7,18-7,78 (5H, m), 11,6 (1H, s), 12,1 (1H, s), 13,65 (1H, s).	473

**Ejemplo 12: ácido *cis*-4-[[2-(5-[(2,4,5-Trifluorofenilo)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexano-1-carboxílico**



Se añadió hidróxido de litio monohidratado (83 mg, 2,0mmol) a una disolución agitada de *cis*-4-  
 5 [[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexano-1-  
 carboxilato de etilo (Intermedio 30, 98 mg, 0,2 mmol) en una mezcla de THF (4 mL), MeOH (8  
 mL) y agua (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó a esta temperatura  
 durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío a un cuarto de su volumen original y  
 después se añadió una disolución acuosa 1N de ácido cítrico (80 mL)El precipitado resultante  
 10 se filtró, se lavó con agua (40 mL) y después se recristalizó a partir de MeOH para proporcionar  
 el compuesto del título como un sólido gris (39 mg, 75%). <sup>1</sup>H NMR δ 1,66-1,87 (8H, m), 2,37 -  
 2,41 (1H, m), 4,57 (1H, s), 6,93 - 6,96 (0,66H, m), 7,01 (1H, m), 7,26 (0,33H, s), 7,43 (0,63H, d),  
 7,63 (1H, d), 7,67 - 7,74 (1H, m), 8,18-8,25 (1H, m), 10,98 (0,63H, s), 12,07 (0,69H, s), 13,40  
 (0,44H, s), 13,50 (0,24H, s); MS m/e MH<sup>+</sup> 474,

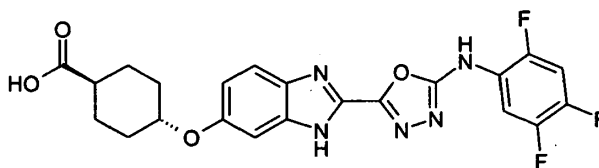
15 **Ejemplo 13: ácido *cis*-4-[[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexano-1-carboxílico**



Se añadió hidróxido de litio monohidratado (44 mg, 1,0mmol) en una porción a una disolución  
 agitada de *cis*-4-[[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-  
 20 il]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermedio 31, 80 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de  
 THF (2 mL), MeOH (4 mL) y agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h.  
 La mezcla de reacción se concentró a vacío a un cuarto de su volumen original y después se  
 añadió una disolución acuosa 1N de ácido cítrico (80 mL). El precipitado resultante se filtró, se  
 lavó con agua (40 mL) y después se recristalizó a partir de MeOH para proporcionar el  
 25 compuesto del título como un sólido rosa (49 mg, 66%).

<sup>1</sup>H NMR δ 1,67 1,73 (4H, m), 1,78-1,89 (4H, m), 2,37 - 2,46 (1H, m), 4,56 (1H, s), 6,96 - 7,01  
 (1,7H, m), 7,22 - 7,28 (2,3H, m), 7,42 (0,2H, br s), 7,61 - 7,68 (2,6H, m), 10,90 (1H, s), 12,07  
 (1H, s), 13,38 (1H, s); MS m/e MH<sup>+</sup> 438.

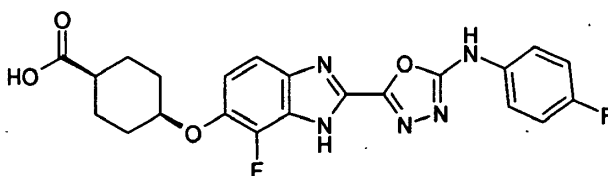
**Ejemplo 14: ácido trans-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexano-1-carboxílico**



Se añadió hidróxido de litio monohidratado (63 mg, 1,5mmol) en una porción a una disolución agitada de cis-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermedio 32,75 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de THF (2 mL), MeOH (4 mL) y agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío a un cuarto de su volumen original y después se añadió una disolución acuosa 1N de ácido cítrico (80 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (40 mL) y después se recristalizó a partir de MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (64 mg, 90%).

<sup>1</sup>H NMR δ 1,41-1,56 (4H, m), 1,95-1,99 (2H, m), 2,09 - 2,13 (2H, m), 2,29 (1H, m), 4,34 (1H, m), 6,91 - 6,94 (0,67H, m), 6,96 - 7,03 (1H, m), 7,30 (0,35H, m), 7,43 (0,36H, d), 7,62 (0,63H, d), 7,67 - 7,74 (1H, m), 8.21 (1H, m), 11,0 (1H, br s), 12,10 (1H, br s), 13,45 (1H, d); MS m/e MH<sup>+</sup> 474,

**Ejemplo 15: ácido cis-4-{4-fluoro-2-[5-(4-fluorofenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-5-iloxi}ciclohexanocarboxílico**



cis-4-[[4-fluoro-2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de etilo (Intermedio 33; Se disolvieron (300 mg, 0,62 mmol) en THF:MeOH 1:1 (10 mL), se añadió NaOH 2M (4 mL, 8,0 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h. Se añadió ácido cítrico 1M (10 mL) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (20 mL) y se secó a vacío a 50 °C. El producto bruto se recristalizó a partir de ácido acético glacial para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 78%) como un polvo blanco.

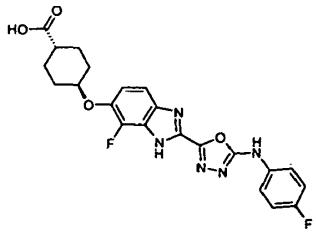
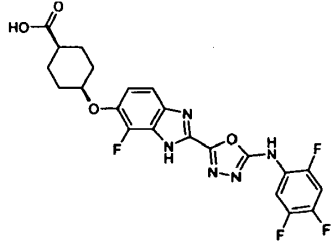
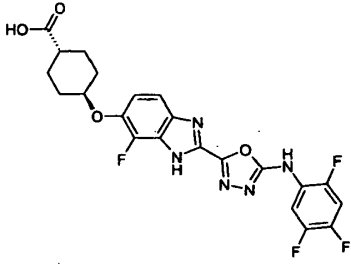
<sup>1</sup>H RMN: δ 1,58-1,73 (4H, m), 1,78-1,94 (4H, m), 2,3-2,42 (1H, m), 4,38-4,55 (1H, m), 7,16-7,4 (4H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 11,0 (1H, s), 12,16 (1H, s), 13,9 (1H, s); MS m/e MH<sup>+</sup> 456,

Los Ejemplos siguientes 16-18 se prepararon a partir de los intermedios 34-36 respectivamente de forma análoga al Ejemplo 15,

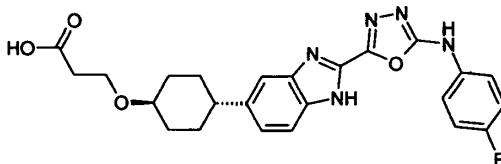
**Ejemplo 16: ácido trans-4-{4-fluoro-2-[5-(4-fluorofenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-5-iloxi}ciclohexanocarboxílico.**

5 **Ejemplo 17: ácido cis-4-[[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico.**

**Ejemplo 18: ácido trans-4-[[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico.**

Ejemplo		RMN de <sup>1</sup> H	MS m/e MH <sup>+</sup>
16		1,38-1,55 (4H, m), 1,86-2,12 (4H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 4,12-4,25 (1H, m), 7,18-7,38 (4H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 11,05 (1H, s), 12,4 (2H, s).	456
17		1,6-1,73 (4H, m), 1,78-1,9 (4H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 4,43-4,52 (1H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 7,68-7,79 (1H, m), 8,17-8,29 (1H, m), 11,2 (1H, s), 12,1 (1H, s), 13,8 (1H, s).	492
18		1,42-1,6 (4H, m), 1,94-2,18 (4H, m), 2,29-2,4 (1H, m), 4,2-4,31 (1H, m), 7,26-7,44 (2H, m), 7,73-7,84, (1H, m), 8,22-8,35 (1H, m), 11,3 (1H, s), 12,2 (2H, s).	492

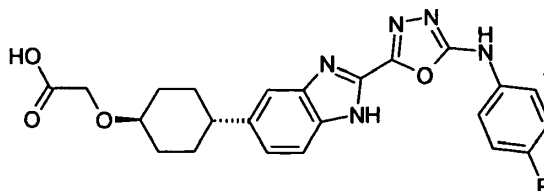
**Ejemplo 19: ácido *trans*-3-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxipropanoico**



Se *agitó* *trans*-3-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxipropanoato de metilo (Intermedio 37, 240 mg, 0,50 mmol) en una mezcla de MeOH (4 mL) y una disolución acuosa 2M de NaOH (2 mL) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se acidificó mediante adición de HCl 2M y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (10 mL) seguida de éter (10 mL) y se secó a vacío para dejar un sólido. El sólido se recristalizó a partir de ácido acético glacial a reflujo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (53 mg, 23%).

$^1\text{H NMR}$  (500,133 MHz)  $\delta$  1,29 - 1,40 (m, 2H), 1,51 - 1,62 (m, 2H), 1,89 - 1,96 (m, 2H), 2,07 - 2,14 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,32 - 3,41 (m, 1H), 3,70 (t, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H); MS m/e  $\text{MH}^+$  466,

**Ejemplo 20: ácido *trans*-2-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxiacético**



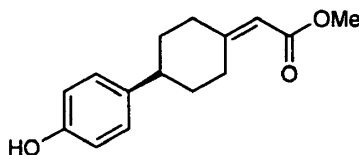
Preparado del intermedio 38 de forma análoga al Ejemplo 19.

$^1\text{H NMR}$  (499.803 MHz)  $\delta$  1,32-1,45 (m, 2H), 1,48 - 1,62 (m, 2H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 2,08 - 2,19 (m, 2H), 2,60 - 2,71 (m, 1H), 3,39 - 3,51 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 2H), 10,51 (s, 1H); MS m/e  $\text{MH}^+$  452,

**Preparación de intermedios**

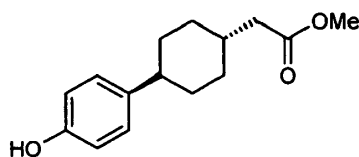
**Intermedio 1 : éster metílico del ácido *trans*-2-[4-[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético**

**i) 2-[4-(4-hidroxifenil)ciclohexiliden]acetato de metilo**

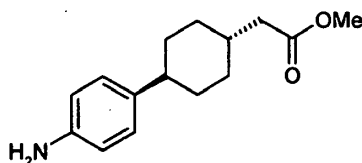


Se añadió fosfonoacetato de trimetilo (170 mL, 1,05 mol) gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 27,5 g, 1,14 mol) en THF (3,5 L) enfriado a 12°C. Después de completada la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. En un recipiente separado, se añadió N,N-tetrametil guanidina (144 mL, 1,14 mol) a una suspensión de 4-(4-hidroxifenil)ciclohexan-1-ona (235 g, 0,95 mol) en THF (1,2 L) y la mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de fosfonoacetato se enfrió a 10°C y se añadió la disolución de guanidina lentamente, controlando la temperatura entre 8 y 12°C hasta que no se observó exotermia residual. Se dejó que la temperatura alcanzase la ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se dividió la mezcla entre una disolución acuosa diluida de cloruro de amonio (2,4 L) y acetato de etilo (2,4 L). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (1,2 L). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2,4 L), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *a vacío* para dejar un sólido blanco roto. El sólido se puso en suspensión en una mezcla de éter y hexano (2:1; 470 mL), se filtró y se lavó con una mezcla de éter e isohexano (2:1; 240 ml) para dar el producto como un sólido blanco (285 g; 94%). P.f. 151-152°C.

**ii) trans-2-[4-(4-hidroxifenil)ciclohexil]acetato de metilo**



Se añadió paladio sobre carbono al 10% (50% de humedad, 6,9 mmol) a 2-[4-(4-hidroxifenil)ciclohexiliden]acetato de metilo (100 g, 0,41 mol) en THF seco (400 mL). La mezcla de reacción se calentó a 30°C en una atmósfera de hidrógeno (2 bar). La mezcla se filtró sobre Celite para dejar un sólido que se lavó con THF (50 mL). La disolución de THF se concentró a vacío para *dejar un* residuo, que se lavó con acetato de etilo. La mezcla bruta se disolvió con acetato de etilo caliente (100 mL) y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de enfriar con agua helada, el precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo (50 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (42 g, 42%). p.f. 116,6/117,0°C

**iii) trans-2-[4-(4-aminofenil)ciclohexil]acetato de metilo**

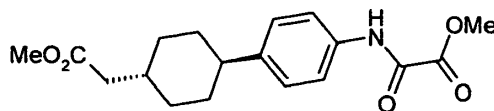
Una disolución de trans-2-[4-(4-hidroxifenil)ciclohexil]acetato de metilo (2,82 g, 11,4 mmol) y diisopropiletilamina (2,32 mL, 13,3 mmol) en DCM (40 mL) se enfrió a 4 °C y se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (1,42 mL, 13,3 mmol) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 6°C. La mezcla de reacción se agitó a 4°C durante 45 min y después se calentó a 15°C. Se paró la agitación y la mezcla de reacción se dejó durante 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (18 mL), se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM (7 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (2 mL) y después salmuera (9 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a *vacío* para dejar el intermedio triflato como un sólido amarillo (4,59 g, 106%), que se usó sin otra purificación.

El triflato intermedio (12 g, 32 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de cesio (14,4 g, 44 mmol), acetato de paladio (0,43 g, 1,9 mmol), BINAP (1,2 g, 1,9 mmol), y benzofenona imina (7,9 mL, 47 mmol) en THF (200 mL). Se comenzó la agitación y el recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno 5 veces. La mezcla agitada se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a *vacío* para dejar un residuo. Se repartió el residuo entre éter (360 mL) y agua (210 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 360 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a *vacío* para dejar un aceite amarillo en bruto que se usó sin otra purificación.

La imina bruta (21 g, 51 mmol) se disolvió en metanol (300 mL) y la disolución se enfrió a 4°C. Se añadió lentamente una disolución de ácido clorhídrico (100 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 7°C. La suspensión se calentó a temperatura ambiente durante 16h. Se eliminó el metanol a *vacío* y la mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL). La mezcla acuosa se lavó con éter (2 x 30 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con una disolución 1 M de ácido clorhídrico (2 x 30 mL). Las capas acuosas combinadas se basificaron a pH9 con una disolución acuosa al 10% de carbonato de sodio para proporcionar un precipitado. Se añadió acetato de etilo (3 x 200 mL) y se separaron las capas. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a *vacío* hasta que se formó un precipitado. Se enfrió la mezcla, se filtró y se lavó con hexano (20 mL) para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro. Los filtrados se concentraron a *vacío* para proporcionar producto adicional, que se combinaron, se concentraron a *vacío* y se purificaron mediante cromatografía en columna, usando un gradiente de 10 → 50 % EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el

producto como un sólido amarillo (5,1 g, rendimiento combinado 65% durante 2 etapas). p.f. 117 - 118°C

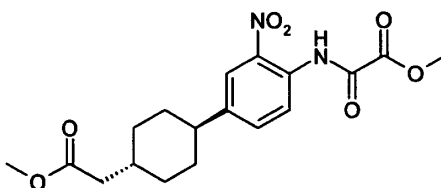
**iv) ({4-[trans-4-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclohexil]fenil}aminol(oxo)-acetato de metilo**



- 5 Se añadió cloro(oxo)acetato de metilo (0,842 mL) a una disolución agitada de trans-2-[4-(4-aminofenil)ciclohexil]acetato de metilo (1740 mg) y piridina (0,689 mL) en DCM (50 mL) a 0°C. Después de completar la adición la mezcla se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. Se diluyó la disolución con DCM (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), después se secó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (2267 mg) como un sólido.
- 10

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  7,60 (2H, d), 7,18 (2H, d), 3,83 (3H, s), 3,58 (3H, s), 2,58-35 (1H+DMSO, m), 2,21 (2H, d), 1,75 (5H, m), 1,43 (2H, m), 1,12 (2H, m); MS m/e (M) 332,

**v) trans-2-[4-[4-1(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitro-fenil]ciclohexil]-acetato de metilo**

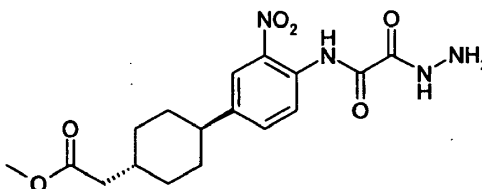


- 15 Se añadió anhídrido trifluoroacético (84  $\mu\text{L}$ , 0,6 mmol) en una porción a una suspensión agitada de nitrato de amonio (49 mg, 0,6 mmol) en DCM (3 mL) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 min y después se añadió una disolución de trans-2-[4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]fenil]ciclo-hexil]acetato de metilo (200 mg, 0,6 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y después se calentó a
- 20 temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió una segunda porción de anhídrido trifluoroacético (28  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío a la mitad de su volumen original y después se añadió una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (30 mL) y EtOAc (20 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se
- 25 secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío para dejar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 30 a 60% EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo que cristalizó al reposar (92 mg, 41 %).



$^1\text{H NMR } \delta$  1,13 - 1,22 (2H, m), 1,51 (2H, q), 1,92 - 1,95 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,54 - 2,60 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,02 (3H, s), 7,56 - 7,58 (1H, m), 8,11 (1H, d), 8,71 (1H, d), 11,80 (1H, s); MS m/e (M) 377,

**vi) [trans-4-(4-[[hidrazino(oxo)acetil]amino]-3-nitrofenil]ciclohexil)acetato de metilo**



5

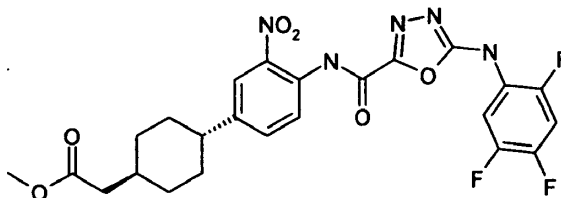
Se añadió hidrazina monohidratada (13  $\mu\text{L}$ , 0,26 mmol) en una porción a una disolución agitada de trans-2-[4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitro-fenil]ciclohexil]-acetato de metilo (81 mg, 0,2 mmol) en EtOH (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dejar un residuo que se trituró con éter (15 mL) y después se filtró para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo (76 mg, 94%).

10

$^1\text{H NMR } \delta$  1,09 - 1,18 (2H, m), 1,46 - 1,54 (2H, m), 1,75 - 1,83 (5H, m), 2,25 - 2,26 (2H, d), 2,57 - 2,63 (1H, m), 3,60 (3H, s), 4,72 (2H, s), 7,69 - 7,72 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,13 (1H, d), 10,52 (1H, s), 11,41 (1H, s); MS m/e (M) 377,

**vii) trans-2-[4-[3-nitro-4-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo**

15



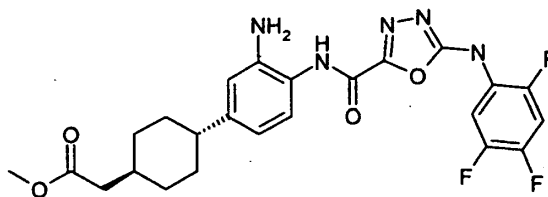
Se añadió 2,4,5-trifluorofenilisotiocianato (515 mg, 2,7 mmol) en una porción a una disolución agitada de [trans-4-(4-[[hidrazino(oxo)acetil]amino]-3-nitrofenil)ciclohexil]-acetato de metilo (1,0 g, 2,7 mmol) en DMA (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió EDAC (522 mg, 2,7 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a vacío para dejar un sólido amarillo brillante que filtró para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante que se trituró con acetonitrilo caliente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (1,18 g, 81%).

20

25

$^1\text{H NMR } \delta$  1,10 - 1,18 (2H, m), 1,46 - 1,56 (2H, m), 1,76 - 1,85 (5H, m), 2,25 - 2,27 (2H, d), 2,58 - 2,65 (1H, m), 3,61 (3 H, s), 7,69 - 7,77 (2H, m), 7,90 (1H, d), 7,94 - 7,95 (1H, m), 8,14 - 8,21 (1H, m), 11,19 (1H, s), 11,46 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  534,

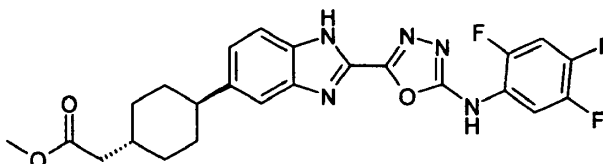
viii) trans-2-[4-[3-amino-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo



5 Una suspensión agitada de *trans*-2-[4-[3-nitro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)-amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo (1,14 g, 2,14 mmol) y paladio sobre carbono al 10% paladio (100 mg) en una mezcla de THF (30 mL), MeOH (30 mL) y dioxano (30 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró y el disolvente se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,13 g, 100%).

10  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  1,05 - 1,20 (2H, m), 1,35 - 1,50 (2H, m), 1,70 - 1,85 (5H, m), 2,20 - 2,26 (2H, d), 2,28 - 2,40 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,90 - 5,05 (2H, br s), 6,45 - 6,50 (1H, d), 6,65 (1H, s), 7,00 - 7,05 (1H, d), 7,18 - 7,60 (1H, m), 8,15 - 8,25 (1H, m), 10,22 (1H, s), 11,00 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  504,

ix) éster metílico del ácido *trans*-2-[4-[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)aminol-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético



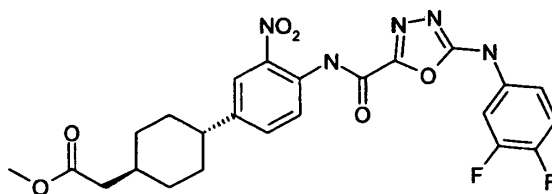
15 Una disolución de *trans*-2-[4-(3-amino-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo (1,01 g, 2,08 mmol) y ácido acético (3,2 mL) en acetonitrilo (50 mL) se calentó en un microondas a 150°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo (15 mL) para dejar un sólido. El sólido se trituró con una mezcla caliente de MeOH y

20 EtOH (200 mL), se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dejar el compuesto del título (Intermedio 1) como un sólido color canela (640 mg, 67%).

25  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  1,12 - 1,21 (2H, m), 1,48 - 1,55 (2H, m), 1,84 (5H, m), 2,26 - 2,27 (2H, d), 2,60 (1H, m), 3,60 - 3,61 (3H, m), 7,17 - 7,20 (0,5H, m), 7,25 (0,5H, d), 7,36 (0,5H, s), 7,46 (0,5H, d), 7,57 (0,5H, s), 7,64 (0,5H, d), 7,70 - 7,77 (1H, m), 8,20 - 8,27 (1H, m), 11,07 (1H, s), 13,58 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  486,

**Intermedio 2 : trans-2-[4-[2-[5-[(3,4-difluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acetato de metilo**

**i) trans-2-[4-[3-nitro-4-[[5-[(3,4-difluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo**



5

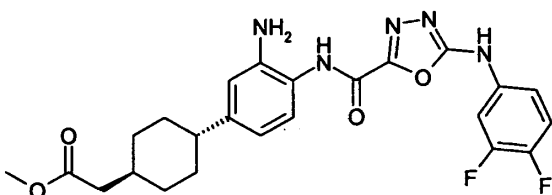
Se añadió 3,4-difluorofenilisotiocianato (161  $\mu$ L, 1,27 mmol) en una porción a una disolución agitada de [trans-4-(4-[[hidrazino(oxo)acetil]amino]-3-nitrofenil)ciclohexil]-acetato de metilo (Intermedio 1vi, 480 mg, 1,27 mmol) en DMA (25mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se añadió EDAC (268 mg, 1,4 mmol) en una porción. La reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se trituró con agua caliente (60 mL), se enfrió y se filtró para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo (660 mg, 100%).

10

$^1$ HNMR  $\delta$  1,14- 1,21 (2H, m), 1,48 - 1,56 (2H, m), 1,76 - 1,87 (5H, m), 2,26 - 2,27 (2H, d), 2,60 - 2,68 (1H, m), 3,61 (3H, s), 7,35 - 7,38 (1H, m), 7,45 - 7,53 (1H, m), 7,67 - 7,73 (2H, m), 7,95 - 7,97 (2H, m), 11,29 (1H, br s), 11,39 (1H, s); MS m/e  $MH^+$  516,

15

**ii) trans-2-[4-[3-amino-4-[[5-[(3,4-difluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo**

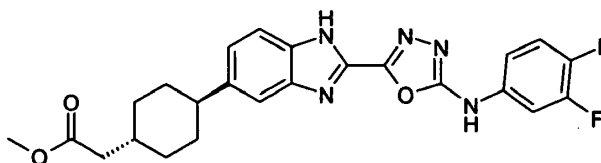


20

Una suspensión de trans-2-[4-[3-nitro-4-[[5-[(3,4-difluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]acetato de metilo (660 mg, 1,28 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (75 mg) en una mezcla de MeOH (30 mL), THF (30 mL) y dioxano (30 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (620 mg, 100%); MS m/e  $MH^+$  486,

25

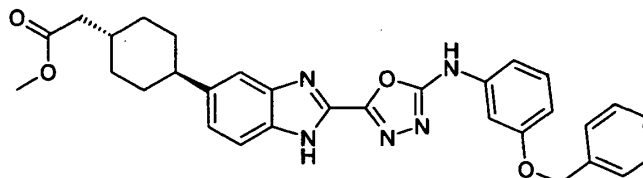
**iii) trans-2-[4-[2-[5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acetato de metilo**



Se añadió ácido acético (2 mL) en una porción a una suspensión de trans-2-[4-[3-amino-4-[[5-  
 5 [(3,4-difluorofenil)amino] 1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]-acetato de metilo  
 (595 mg, 1,23 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y la mezcla se calentó en un microondas a 150°C  
 durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dejar  
 un sólido, que se lavó con acetonitrilo (15 mL) para dejar el compuesto del título (Intermedio 2)  
 como un sólido amarillo (258 mg, 45%).

10  $^1\text{H NMR } \delta$  1,13 - 1,22 (2H, m), 1,47 - 1,55 (2H, m), 1,82 - 1,92 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,53 - 2,62  
 (1H, m), 3,59 - 3,62 (3H, s), 7,18 - 7,65 (5H, m), 7,71 - 7,77 (1H, m), 11,15 - 11,68 (1H, m),  
 13,51 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  468.

**Intermedio 3: (trans-4-[2-(5-[[3-(benciloxi)fenil]amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil]acetato de metilo**

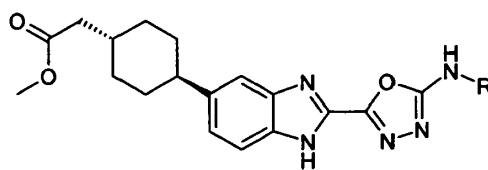


15

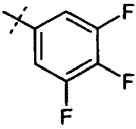
Una suspensión de [trans-4-(3-amino-4-[[5-[[3-(benciloxi)fenil]amino]-1,3,4-oxadiazol-2-  
 il]carbonil]amino}fenil]ciclohexil]acetato de metilo (Intermedio 12, 400 mg, 0,72 mmol) en una  
 mezcla 1:2 de acetonitrilo y ácido acético glacial (15 mL) se calentó a 120°C en un microondas  
 durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para dejar un  
 20 sólido y después se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (200 mg,  
 50%) como un sólido beis; MS m/e  $\text{MH}^+$  538.

**Intermedios 4-11**

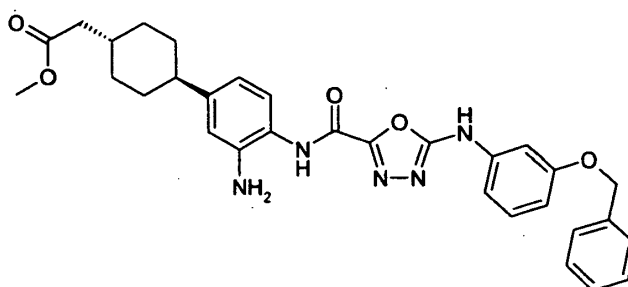
Se prepararon los intermedios siguientes de forma análoga al Intermedio 3 usando los  
 Intermedios 13-20 como material de partida.



Int.	R	MS m/e MH <sup>+</sup>
4		457
5		462
6		490
7		466
8		466
9		510
10		450

Int.	R	MS m/e MH <sup>+</sup>
11		486

**Intermedio 12:** [*trans*-4-(3-amino-4-((5-([3-(benciloxi)fenil]amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino)fenil)ciclohexil]acetato de metilo

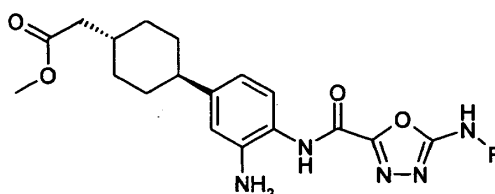


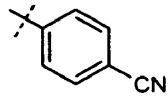
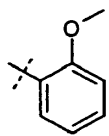
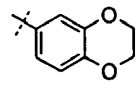
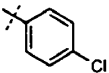
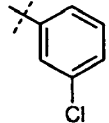
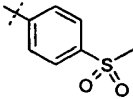
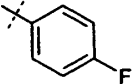
- 5 Se añadió platino sobre carbono al 10% (100 mg) en una porción a una disolución agitada de [*trans*-4-(4-((5-([3-(benciloxi)fenil]amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino)-3-nitrofenil)ciclohexil]acetato de metilo (Intermedio 21, 470 mg, 0,80 mmol) en THF (50 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dejar el compuesto del título (400 mg, 90%)
- 10 como una espuma beis.

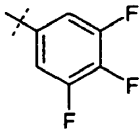
<sup>1</sup>H NMR δ 1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,95 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,52 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 6,3 (1H, dd), 7,1-7,58 (9H, m), 10,15 (1H, s), 11,0 (1H, s); MS m/e MH<sup>+</sup> 556,

**Intermedios 13-20**

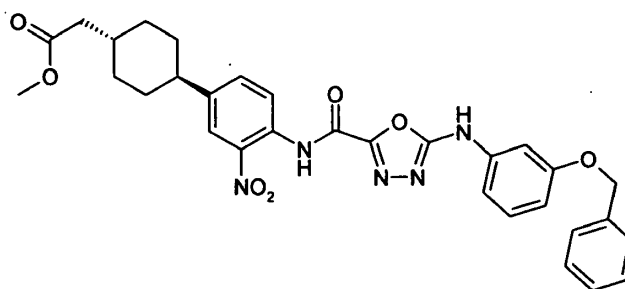
- 15 Se prepararon los intermedios siguientes de forma análoga al Intermedio 12 usando los Intermedios 22-29 como material de partida.



Int.	R	Espectro <sup>1</sup> H RMN	MS m/e MH <sup>+</sup>
13		δ1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,55 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,82 (2H, d), 7,94 (2H, d), 10,22 (1H, s), 11,6 (1H, s).	475
14*		δ1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,9 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,55 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 7,02-7,2 (4H, m), 8,0 (1H, d), 10,05 (1H, s), 10,1 (1H, s).	480
15*		δ1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,2-4,37 (4H, m), 4,95 (2H, s), 6,54 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 6,92 (1H, s), 7,05 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,28 (1H,d), 10,1 (1H, s), 10,75 (1H, s).	508
16		δ1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,53 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,52 (2H, d), 7,7 (2H, d), 10,2 (1H, s), 11,1 (1H, s).	484
17		δ1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,53 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 7,1 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,8 (1H, dd), 10,18 (1H, s), 11,2 (1H, s).	484
18*		δ1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,53 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,88 (2H, d), 8,01 (2H, d), 10,2 (1H, s), 11,0 (1H, s).	528
19*		δ1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,53 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,22-7,33 (2H, m), 7,63-7,7 (2H, m), 10,14 (1H, s), 11,0 (1H, s).	468

Int.	R	Espectro <sup>1</sup> H RMN	MS m/e MH <sup>+</sup>
20*		δ1,1-1,25 (2H, m), 1,4-1,57 (2H, m), 1,74-1,92 (5H, m), 2,3 (2H, d), 2,34-2,45 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,52 (1H, dd), 6,7 (1H, d), 7,1 (1H, d), 7,46-7,59 (2H, m), 10,2 (1H, s), 11,45 (1H, s).	504
* Los Intermedios 14, 15, 18-20 se sintetizaron usando paladio sobre carbono al 10% en vez de platino sobre carbono al 10%.			

**Intermedio 21** : [trans-4-(4-[(5-[(3-(benciloxi)fenil]amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino)-3-nitrofenil)ciclohexil]acetato de metilo



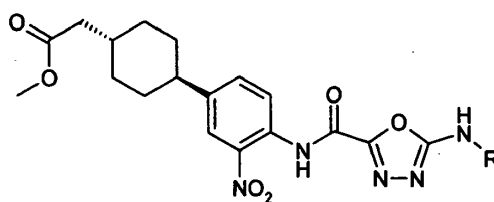
- 5 Se añadió 1-(benciloxi)-3-isotiocianatobenceno (290 mg, 1,2 mmol) en una porción a una disolución agitada de [trans-4-(4-[[hidrazino(oxo)acetil]amino]-3-nitrofenil)ciclohexil]acetato de metilo (Intermedio 1vi, 378 mg, 1,0 mmol) en DMA (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió EDCI (288 mg, 1,5 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 80°C durante 10 min. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla se filtró para dejar un sólido, que se lavó con agua para proporcionar el
- 10 compuesto del título como un sólido (470mg, 80%).

<sup>1</sup>HNMR δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,61 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,76 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,25-7,5 (7H, m), 7,7 (1H, dd), 7,92-8,05 (2H, m), 11,05 (1H, s), 11,4 (1H, s); MS m/e MW 586,

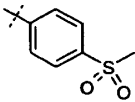
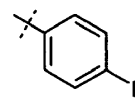
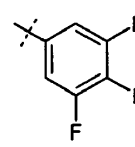
#### **Intermedios 22-29**

- 15 Se prepararon los siguientes intermedios de forma análoga al Intermedio 21 usando el Intermedio 1vi y el isotiocianato requerido como material de partida.





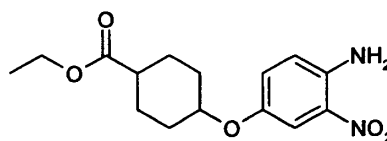
Int.	R	<sup>1</sup> NMR	MS m/e MH <sup>+</sup>
22		δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,61 (3H, s), 7,7 (1H, dd), 7,78 (2H, d), 7,88 (2H, d), 7,91-8,0 (2H, m), 11,4 (1H, s), 11,6 (1H, s).	505
23		δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,03 (1H, ddd), 7,19-7,2 (2H, m), 7,7 (1H, dd), 7,91 (1H, d), 7,95-8,05 (2H, m), 10,2 (1H, s), 11,45 (1H, s).	510
24		δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,15-4,3 (4H, m), 6,8 (1H, d), 7,0 (1H, dd), 7,2 (1H, d), 7,7 (1H, dd), 7,92-8,05 (2H, m), 10,8 (1H, s), 11,36 (1H, s).	538
25		δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,61 (3H, s), 7,47 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,72 (1H, dd), 7,91-8,05 (2H, m), 11,2 (1H, s), 11,4 (1H, s).	514
26		δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,61 (3H, s), 7,14 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,52 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,92-8,05 (2H, m), 11,3 (1H, s), 11,4 (1H, s).	514
27		δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,2 (3H, s), 3,61 (3H, s), 7,71 (1H, dd), 7,82 (2H, d), 7,93-8,05 (2H, m), 7,97 (2H, d), 11,4 (1H, s), 11,6 (1H, s).	558

Int.	R	<sup>1</sup> NMR	MS m/e MH <sup>+</sup>
			
28		δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,61 (3H, s), 7,23-7,31 (2H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,7 (1H, dd), 7,93-8,05 (2H, m), 11,1 (1H, s), 11,4 (1H, s).	498
29		δ1,08-1,21 (2H, m), 1,46-1,6 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,27 (2H, d), 2,6-2,7 (1H, m), 3,61 (3H, s), 7,42-7,54 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 7,91-8,02 (2H, m), 11,0 (1H, s), 11,4 (1H, s).	534

Todos los isotiocyanatos están comercialmente disponibles excepto los requeridos para el Intermedio 27 que se pueden preparar como se describe en Bioorg Med Chem Lett 2006, 14, 918.

**Intermedio 30: cis-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)aminol-13,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

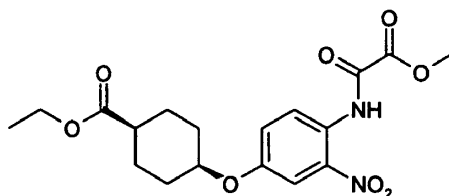
**i) 4-(4-amino-3-nitro-fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



- 5 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,72 mL, 8,71 mmol) en una porción a una disolución agitada de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (1,0 g, 5,8 mmol), 4-amino-3-nitrofenol (2,69 g, 17,4 mmol) y trifenilfosfina (2,29 g, 8,71 mmol) en THF (40 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se añadió EtOAc (150 mL) y agua (150 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1M de HCl (150 mL), después una disolución acuosa 1M de hidróxido de sodio (150 mL) y después salmuera (150 mL). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para dejar un sólido marrón oscuro. Este sólido
- 10

se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 30 a 40% EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja impuro (1,15 g, 64%), que se usó sin otra purificación; MS m/e  $MH^+$  474,

**ii) cis-4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitro-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



5

Se añadió cloroacetato de metilo (0,89 mL, 9,66 mmol) en una porción a una disolución agitada de 4-(4-amino-3-nitro-fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (2,98 g, 9,66 mmol) y piridina (939  $\mu$ L, 11,6mmol) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró *a vacío* para dejar un residuo. El residuo se dividió entre una disolución acuosa 1M de HCl (150 mL) y EtOAc (200 mL). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL) y después se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a vacío para dejar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 30 a 40% EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo que cristalizó al reposar (666 mg, 18 %).

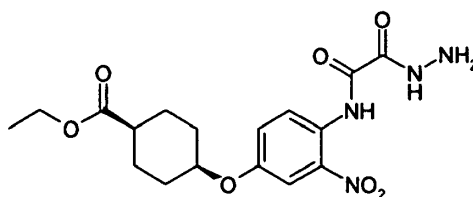
10

15

$^1H$  NMR  $\delta$  1,27 (3H, t), 1,63 - 1,82 (4H, m), 1,91 - 2,05 (4H, m), 2,39 - 2,46 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,16 (2H, q), 4,53 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,75 (1H, d), 8,69 (1H, d), 11,59 (1H, s); MS m/e  $MH^+$  395,

**iii) cis-4-[4-[(hidrazincarbonilformil)amino]-3-nitro-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

20

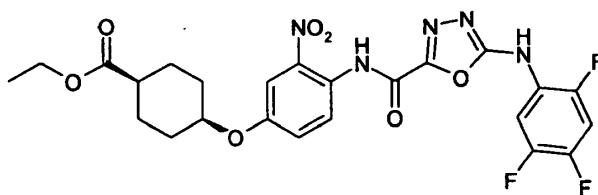


25

Se añadió hidrazina monohidratada (49  $\mu$ L, 1,0mmol) a una disolución agitada de cis-4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitro-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (330mg, 0,84mmol) en EtOH (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró para dejar un sólido. El sólido se lavó con EtOH (10 mL) y éter (10 mL) para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (228 mg, 69%).

$^1H$  NMR  $\delta$  1,20 (3H, t), 1,68 - 1,87 (8H, m), 2,50 (1H, m), 4,08 (2H, q), 4,67 (3H, br s), 7,42 - 7,45 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,05 - 8,10 (1H, m), 10,40 (1H, s), 11,20 (1H, s); MS m/e (M) 393,

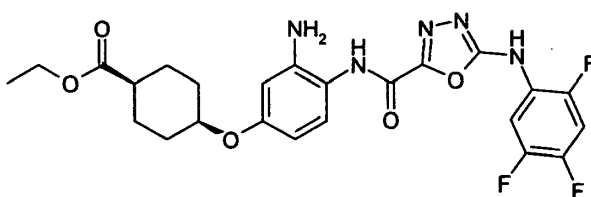
iv) cis-4-[3-nitro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



Se añadió 2,4,5-trifluorofenilisotiocianato (103 mg, 0,54 mmol) en una porción a una disolución  
 5 agitada de cis-4-[4-[(hidrazincarbonilformil)amino]-3-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo  
 (213 mg, 0,54 mmol) en DMA (5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a  
 temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDAC (119mg, 0,62mmol) y la mezcla de  
 reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 40 min. La mezcla se concentró a vacío para  
 10 dejar un residuo naranja y después se añadió EtOAc (200mL) y agua (50mL). Se separaron las  
 fases y la fase acuosa se re-extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se  
 lavaron con salmuera (30mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dejar un  
 sólido amarillo. El sólido se recristalizó usando MeOH para proporcionar el compuesto del título  
 como un sólido amarillo brillante (243mg, 82%).

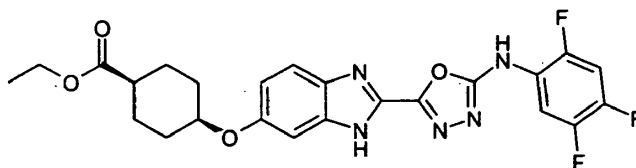
<sup>1</sup>H NMR δ 1,20 (3 H, t), 1,69 - 1,87 (8H, m), 2,50 (1H, m), 4,09 (2H, q), 4,69 (1H, s), 7,41 - 7,45  
 15 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,67 - 7,75 (1H, m), 7,82 - 7,87 (1H, m), 8,12 - 8,19 (1H, m), 11,10 (1H,  
 s), 11,25 (1H, s); MS m/e MH<sup>+</sup> 550,

v) cis-4-[3-amino-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



20 Una disolución de cis-4-[3-nitro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-  
 carbonil]amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (100 mg, 0,18 mmol) y paladio sobre  
 carbono al 10% (10 mg) en una mezcla de EtOH (5 mL), THF (5 mL) y dioxano (5 mL) se agitó  
 en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a  
 vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (100 mg, 100%); MS  
 25 m/e MH<sup>+</sup> 520,

vi) cis-4-112-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxil]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

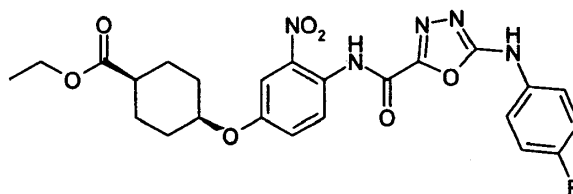


Se añadió ácido acético (1 mL) en una porción a una disolución de cis-4-[3-amino-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino] 1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenoxi]-ciclohexan-1-carboxilato de etilo (88 mg, 0,17mmol) en acetonitrilo (8 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C en un microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dejar un sólido. El sólido se lavó con acetonitrilo (20 mL) para dejar el compuesto del título (Intermedio 30) como un sólido gris (55 mg, 65%).

10 <sup>1</sup>H NMR δ 1,19 - 1,22 (3H, t), 1,62 - 1,90 (8H, m), 2,50 (1H, m), 4,09 (2H, q), 4,58 (1H, br s), 6,93 - 6,96 (0,65H, m), 7,01 - 7,02 (1H, m), 7,28 (0,35H, m), 7,45 (0,35H, m), 7,63 (0,65H, m), 7,67 - 7,74 (1H, m), 8,21 (1H, m), 10,00 (0,65H, s), 11,90 (0,35H, s), 13,50 (<sup>1</sup>H, m); MS m/e MH<sup>+</sup> 502,

15 Intermedio 31: cis-4-[[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxil]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

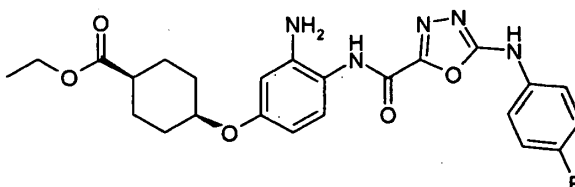
i) cis-4-[4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-3-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



20 Se añadió 4-fluorofenilisotiocianato (89 mg, 0,58mmol) en una porción a una disolución agitada de cis-4-[4-[(hidrazincarbonilformil)amino]-3-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (Intermedio 30iii, 227 mg, 0,58 mmol) en DMA (7 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDAC (133 mg, 0,73 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 40 min. La mezcla se concentró a vacío para dejar un residuo naranja que se dividió entre EtOAc (200 mL) y agua (50 mL). Se separaron las 25 capas y la capa acuosa se reextrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dejar un sólido amarillo. El sólido se trituroó con metanol en caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo (236 mg, 79%).

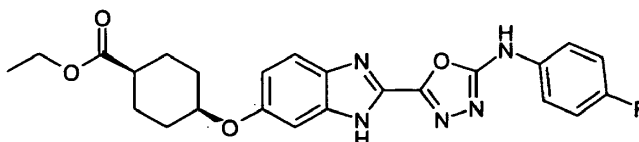
$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1,27 (3H, t), 1,67 - 1,82 (4H, m), 1,92 - 2,05 (4H, m), 2,41 - 2,46 (1H, m), 4,16 (2H, q), 4,55 (1H, s), 7,09 - 7,13 (2H, t), 7,27 - 7,30 (1H, m), 7,53 - 7,56 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,77 (1H, d), 8,68 (1H, d), 11,54 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  514,

5 **ii) cis-4-[3-amino-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



10 Una disolución de cis-4-[4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-3-nitro-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (235 mg, 0,46 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (20 mg) en una mezcla de EtOH (8 mL), THF (8 mL) y dioxano (8 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo (203 mg, 92%); MS m/e  $\text{MH}^+$  484,

**iii) cis-4-[[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

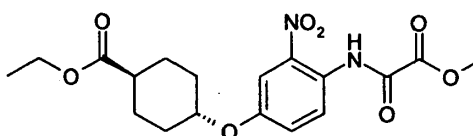


15 Se añadió ácido acético (2 mL) en una porción a una disolución de éster etílico del ácido 4-(3-amino-4-[[5-(4-fluorofenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico (200 mg, 0,41mmol) en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dejar un sólido que se recristalizó a partir de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (Intermedio 31) como un sólido blanco (30 mg, 16%); MS m/e  $\text{MH}^+$  466,

20

**Intermedio 32: trans-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

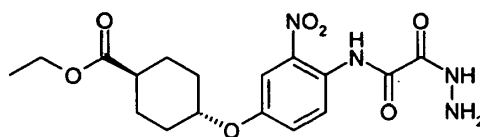
**i) trans-4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitro-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



Se añadió cloroacetato de metilo (66  $\mu$ L, 0,71 mmol) en una porción a una disolución agitada de 4-(4-amino-3-nitro-fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (Intermedio 30i, 219 mg, 0,71 mmol) y piridina (69  $\mu$ L, 0,85 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla después se concentró a vacío para dejar un residuo. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl (50 mL) y EtOAc (50 mL) al residuo y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dejar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 30 a 40% EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo que cristalizó al reposar (58 mg, 12 %);

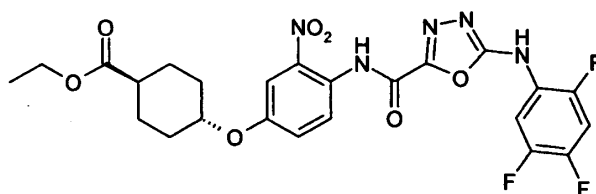
<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1,20 (3H, t), 1,40 - 1,61 (4H, m), 2,00 - 2,18 (4H, m), 2,26 - 2,33 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,08 (2H, q), 4,17 - 4,24 (1H, m), 7,17 - 7,19 (1H, m), 7,67 (1H, d), 8,62 (1H, d), 11,52 (1H, s); MS m/e MH<sup>+</sup> 395,

**ii) trans-4-[4-[(hidrazincarbonilformil)amino]-3-nitro-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



Se añadió hidrazina monohidratada (47  $\mu$ L, 0,97 mmol) en una porción a una disolución agitada de trans-4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitro-fenoxi]ciclohexano-1-carboxilato de etilo (318 mg, 0,81 mmol) en EtOH (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para dejar un sólido, que se lavó con EtOH (10 mL) y éter (10 ml) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (156 mg, 49%). MS m/e MH<sup>+</sup> 395,

**iii) trans-4-[3-nitro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-fenoxil]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

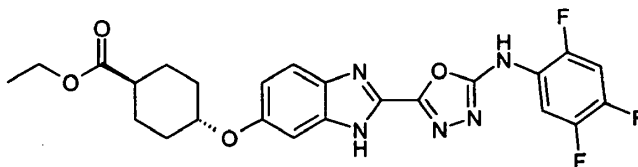


Se añadió 2,4,5-trifluorofenilisotiocianato (118 mg, 0,62 mmol) en una porción a una disolución agitada de trans-4-[4-[(hidrazincarbonilformil)amino]-3-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (245 mg, 0,62 mmol) en DMA (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDAC (143 mg, 0,75 mmol) en una porción y la mezcla se

agitó a 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dejar un sólido amarillo que se trituroó con agua (50 mL). La mezcla se filtró para dejar un sólido que se recrystalizó a partir de MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (273 mg, 80%).

- 5  $^1\text{H NMR } \delta$  1,20 (3H, t), 1,46 (2H, m), 1,53 - 1,63 (2H, m), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,07 - 2,11 (2H, m), 2,33 - 2,41 (1H, m), 4,08 (2H, q), 4,46 - 4,51 (1H, m), 7,40 - 7,43 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,67 - 7,75 (1H, m), 7,80 - 7,85 (1H, m), 8,12 - 8,19 (1H, m), 11,10 (1H, s), 11,25 (1H, s); MS m/e  $\text{MH}^+$  550,

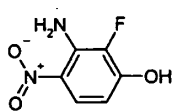
10 **iv) trans-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



- 15 Una suspensión de *trans*-4-[3-nitro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino] 1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (270 mg, 0,58mmol), formato de amonio (630 mg, 10mmol) y paladio sobre carbono al 10% (3mg) en una mezcla de EtOH (8 mL), DMF (8 mL) y ácido fórmico (7 mL) se calentó en un microondas a 150 °C durante 20 min. Se añadió EtOH (40 mL) y la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dejar un residuo. El residuo se recrystalizó a partir de MeOH para proporcionar el compuesto del título (Intermedio 32) como un sólido color tostado (75 mg, 30%); MS m/e  $\text{MH}^+$  502,

20 **Intermedio 33: cis-4-[[4-fluoro-2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

**i) 3-Amino-2-fluoro-4-nitrofenol**



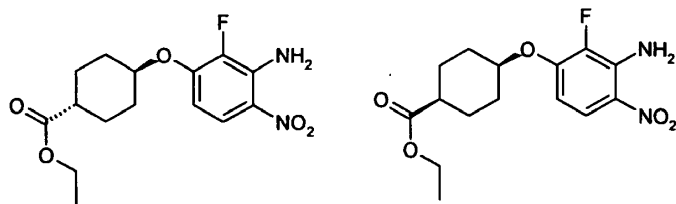
- 25 A una disolución de 2,3-difluoro-6-nitroanilina (20,9 g, 120,05 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) se añadió una disolución de hidróxido de potasio (26,94 g, 480,18 mmol) en agua (75 mL) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (10 g, 29.5 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 18h. Se añadió ácido cítrico 1M (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice



ultrarrápida con 20-65 % EtOAc en iso-hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (14,1g, 68 %) como un polvo amarillo.

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  6,25 (1H, dd), 7,18 (2H, s), 7,75 (1H, dd); MS m/e  $\text{MH}^-$  171,

5 **ii) *trans*-4-(3-amino-2-fluoro-4-nitrofenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo y *cis*-4-(3-amino-2-fluoro-4-nitrofenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo.**

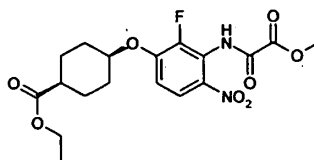


A una mezcla de 3-amino-2-fluoro-4-nitrofenol (14,1 g, 81,93mmol), 4-hidroxiciclohexancarboxilato de etilo (14,11 g, 81,93mmol) y trifenilfosfina (26,87 g, 102,41 mmol) en THF anhidro (200 mL) enfriada a 10°C se añadió una disolución de azodicarboxilato de dietilo (17,83 g, 102,41 mmol) en THF anhidro (50 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice ultrarrápida con 20-50% EtOAc en isohexano como eluyente para dar: *trans*-4-(3-amino-2-fluoro-4-nitro-fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (3,6g, 27%) como un polvo amarillo.

15  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,18 (3H, t), 1,4-1,64 (4H, m), 1,9-2,12 (4H, m), 2,31-2,44 (1H, m), 4,08 (2H, q), 4,43-4,59 (1H, m), 6,65 (1H, m), 7,14 (2H, s), 7,82 (1H, m) y *cis*-4-(3-amino-2-fluoro-4-nitro-fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (6,25g, 47%) como un polvo amarillo.

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,19 (3H, t), 1,62-1,92 (8H, m), 2,4-2,55 (1H, m), 4,08 (2H, q), 4,68-4,8 (1H, m), 6,62 (1H, m), 7,17 (2H, s), 7,84 (1H, m).

20 **iii) *cis*-4-[2-fluoro-3-[(metoxicarbonilformil)amino-4-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

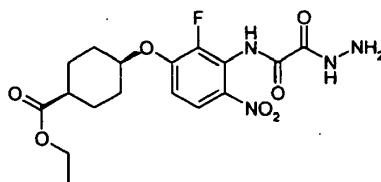


A una disolución de *cis*-4-(3-amino-2-fluoro-4-nitrofenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (1,1 g, 3,37 mmol) y piridina (814  $\mu\text{L}$ , 10,1 mmol) en DCM anhidro (40 mL) enfriada a 10 °C se añadió una disolución de 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (620 mg, 5,06 mmol) en DCM anhidro (10 mL) y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se

diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con HCl 1M (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturada (20 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,39 g, 100 %) como un aceite amarillo.

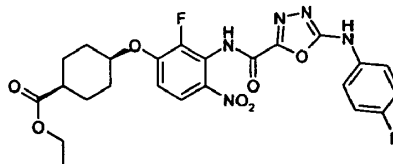
MS m/e MH<sup>-</sup> 411,

5 **iv) cis-4-[2-fluoro-3-[(hidrazincarbonilformil)amino]-4-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



Se añadieron a la mezcla cis-4-[2-fluoro-3-[(metoxicarbonilformil)amino]-4-nitro-  
10 fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (1,66 g, 4,03 mmol) disuelto en etanol absoluto (25 mL), hidrazina hidratada (202 mg, 4,03 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó y secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 94%) como un aceite amarillo. MS m/e MH<sup>-</sup> 411,

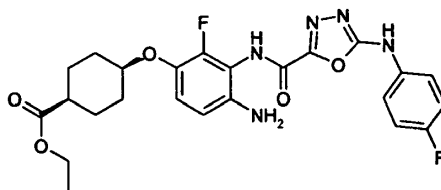
15 **v) cis-4-[2-fluoro-3-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonilamino]-4-nitro-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



Cis-4-[2-fluoro-3-[(hidrazincarbonilformil)amino]-4-nitro-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (1,6 g, 3,88 mmol) se disolvió en DMA anhidro (20 mL), se añadió isotiocianato de 4-fluorofenilo (714 mg, 4,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se añadió EDC (1,12 g, 5,82 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1h. Se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice ultrarrápida con 20-50 % EtOAc en iso-hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,5g, 73 %) como un sólido amarillo claro.

25 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,6-1,95(8H, m), 2,43-2,55(1H, m), 4,04(2H, q), 4,8-4,9(1H, m), 7,2-7,3(1H, m), 7,36-7,44(1H, m), 7,57-7,64(1H, m), 7,9-8,0(1H, m), 11,04(1H, s), 11,16(1H, s); MS m/e MH<sup>-</sup> 530,

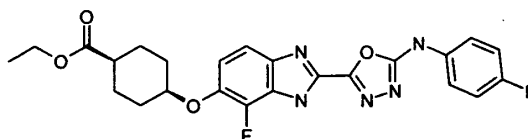
**vi) cis-4-[4-amino-2-fluoro-3-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



- El* *cis*-4-[2-fluoro-3-[[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-4-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (1,5 g, 2,82 mmol) se disolvió en THF (50 mL), se añadió paladio sobre carbono al 10% (500 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se filtró y evaporó para proporcionar el compuesto del título (760 mg, 54%) como un sólido amarillo claro.

MS m/e MH<sup>-</sup> 500,

10 **vii) cis-4-[[4-fluoro-2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



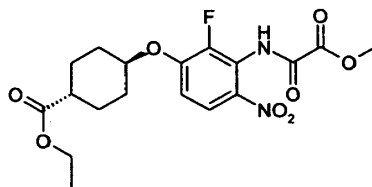
- El* *cis*-4-[4-amino-2-fluoro-3-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo (760 mg, 1,51 mmol) se disolvió en acetronitrilo:ácido acético glacial 2:1 (15 mL) y se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 15 min. La mezcla se enfrió, se filtraron los sólidos, se lavaron con acetronitrilo (10 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 41%) como el polvo blanco.

- <sup>1</sup>H RMN: δ 1,27(3H, t), 1,66-1,8(4H, m), 1,85-2,0(4H, m), 2,45-2,59(1H, m), 4,15(2H, q), 4,49-4,6(1H, m), 7,23-7,44(4H, m), 7,68-7,77(2H, m), 11,1(1H, s), 14,0(1H, s); MS m/e MH<sup>+</sup> 484,

Los siguientes intermedios se prepararon de una manera análoga.

**Intermedio 34: trans-4-[[4-fluoro-2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

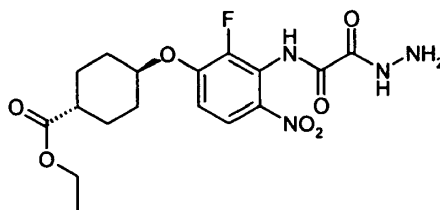
- 25 **i) trans-4-[2-fluoro-3-[(metoxicarbonilformil)amino]-4-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



Se preparó a partir de *trans*-4-(3-amino-2-fluoro-4-nitrofenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo de forma análoga a la descrita para el intermedio 33 parte iii)

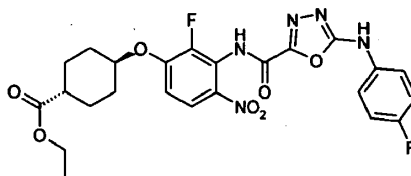
MS m/e MH<sup>-</sup> 411,

5 **ii) *trans*-4-[2-fluoro-3-[(hidrazincarbonilformil)amino]-4-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**



Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte iv) MS m/eMH<sup>-</sup> 411,

10 **iii) *trans*-4-[2-fluoro-3-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-4-nitrofenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo**

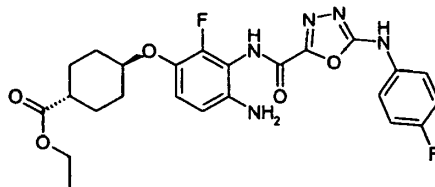


Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte v)

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,15(3H, t), 1,42-1,6(4H, m), 1,84-2,01(2H, m), 2,05-2,17(2H, m), 2,34-2,45(1H, m), 4,05(2H, q), 4,56-4,66(1H, m), 7,18-7,31(1H, m), 7,41-7,5(1H, m), 7,58-7,68(1H, m), 7,9-8,0(1H, m), 11,02(1H, s), 11,15 (1H, s).

MS m/e MH<sup>-</sup> 530

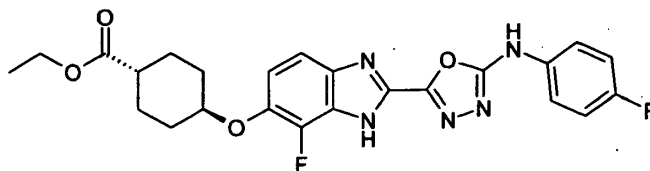
iv) trans-4-[4-amino-2-fluoro-3-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonilo]amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte vi)

5 MS m/e MH<sup>-</sup> 500

v) trans-4-[4-fluoro-2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



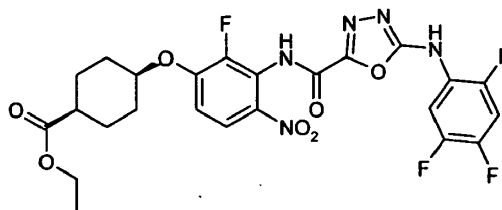
Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte vii)

10 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,25(3H, t), 1,45-1,63(4H, m), 1,95-2,2(4H, m), 2,38-2,5(1H, m), 4,12(2H, q), 4,2-4,33(1H, m), 7,23-7,45(4H, m), 7,67-7,77(2H, m), 11,1(1H, s), 14,0(1H, s).

MS m/e MH<sup>+</sup> 484,

Intermedio 35: cis-4-[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

15 i) cis-4-[2-fluoro-4-nitro-3-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]-amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

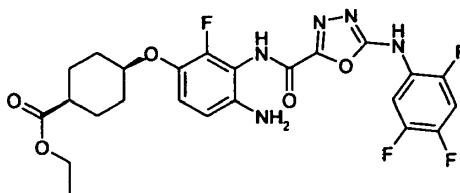


Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte v)

20 <sup>1</sup>H RMN: 1,18(3H, t), 1,6-1,95(8H, m), 2,43-2,55(1H, m), 4,04(2H, q), 4,8-4,9(1H, m), 7,2-7,3(1H, m), 7,36-7,44(1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 7,9-8,0(1H, m), 11,04(1H, s), 11,16(1H, s).

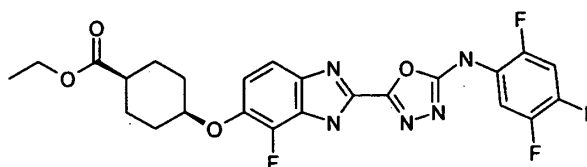
MS m/e MH<sup>-</sup> 566

ii) *cis*-4-[4-amino-2-fluoro-3-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]-amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte vi) MS m/e MH<sup>-</sup> 536

5 iii) *cis*-4-[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



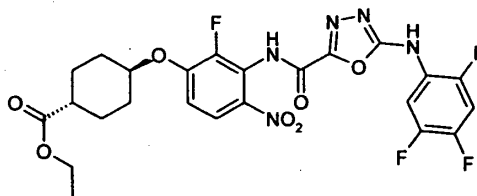
Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte vii)

<sup>1</sup>NMR: 1,21 (3H, t), 1,61-1,73 (4H, m), 1,79-1,91 (4H, m), 2,42-2,53 (1H, m), 4,1 (2H, q), 4,43-4,54 (1H, m), 7,2-7,39 (2H, m), 7,69-7,8 (1H, m), 8,16-8,29 (1H, m), 11, (1H, s), 14,0 (1H, s).

MS m/e MH<sup>+</sup> 520

**Intermedio 36:** *trans*-4-[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

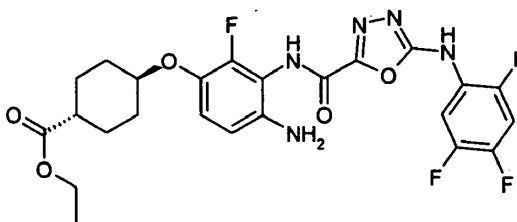
15 i) *trans*-4-[2-fluoro-4-nitro-3-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]-amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte v)

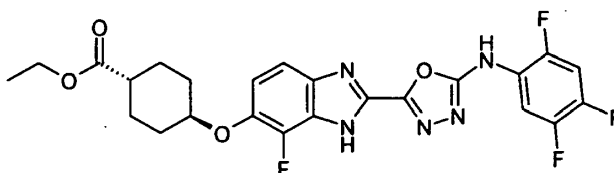
<sup>1</sup>H RMN: 1,1(3H, t), 1,42-1,5(4H, m), 1,8-2,0(2H, m), 2,04-2,2(2H, m), 2,35-2,5(1H, m), 4,06(2H, q), 4,58-4,71(1H, m), 7,41-7,5(1H, m), 7,6-7,75(1H, m), 7,9-8,0(1H, m), 8,1-8,22(1H,m), 11,16(2H, s). MS m/e MH<sup>-</sup> 566 '

ii) *trans*-4-[4-amino-2-fluoro-3-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]-amino]fenoxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo



Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte vi) MS m/e MH<sup>-</sup> 536.

5 iii) *trans*-4-[[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxilato de etilo

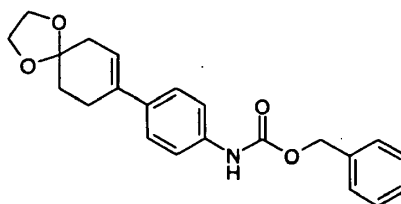


Se preparó de manera análoga a la descrita para el intermedio 33 parte vii)

<sup>1</sup>H RMN: 1,25(3H, t), 1,45-1,62(4H, m), 1,96-2,2(4H, m), 2,38-2,48(1H, m), 4,11(2H, q), 4,22-4,35(1H, m), 7,26-7,44(2H, m), 7,74-7,86(1H, m), 8,23-8,35(1H, m), 11,1(1H, s), 14,0(1H, s).  
MS m/e MH<sup>+</sup> 520,

Intermedio 37: 3-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxipropanoato de metilo

i) *N*-[4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)fenil]carbamato de bencilo



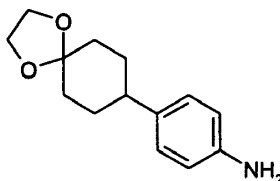
15

Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (565 mg, 0,49 mmol) a una disolución de 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-en-8-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,3 g, 4,88 mmol) y *N*-(4-bromofenil)carbamato de bencilo (1,50 g, 4,88 mmol) en DME desgasificado (20 mL) y una disolución acuosa de carbonato de potasio 2M desgasificada (6,25 mL) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (50 mL) antes de lavar con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó

20

(MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dejar un residuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna, usando un gradiente de 20-70% EtOAc en isohexano como eluyente, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (1,30 g, 72 %). <sup>1</sup>H NMR δ 1,87-1,97 (2H, m), 2,42-2,5 (2H, m), 2,6-2,73 (2H, m), 4,03 (4H, s), 5,2 (2H, s), 5,9-5,99 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,5-7,7 (9H, m); MS m/e MH<sup>+</sup> 266,

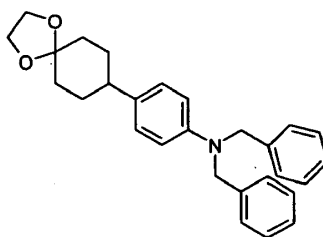
**ii) 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)anilina**



Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso) (1,0 g) en una porción a una disolución de *N*-[4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)fenil]carbamato de bencilo (7,01 g, 9,20 mmol) en THF (500 mL) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrogeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (4,03 g, 90%).

<sup>1</sup>H NMR δ 1,51 - 1,76 (m, 8H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 3,87 (s, 4H), 4,77 (s, 2H), 6,48 (d, 2H), 6,86 (d, 2H).

**15 iii) *N,N*-Dibencil-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)anilina**

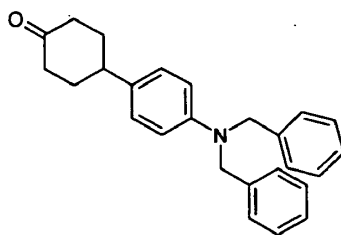


Se añadió bromuro de bencilo (5,95 g, 34,80 mmol) a una disolución de 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)anilina (3,87 g, 16,57 mmol) y carbonato de potasio (6,86 g, 49,71 mmol) en DMA (60 mL) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 16 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente y se añadió agua (30 mL). El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,46 g, 85%).

<sup>1</sup>H NMR δ 1,46 - 1,77 (m, 8H), 2,32 - 2,46 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 4,63 (s, 4H), 6,58 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,16 - 7,36 (m, 10H); MS m/e MH<sup>+</sup> 414,

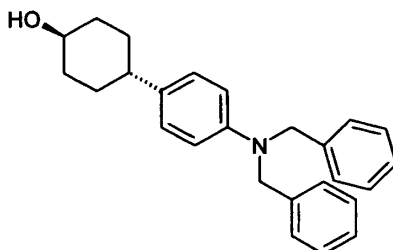
25



**iv) 4-[4-(dibencilamino)fenilo]ciclohexan-1-ona**

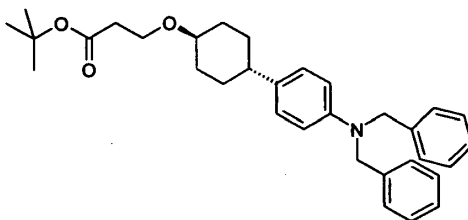
Se añadió agua (1 mL) a una disolución de N,N-dibencil-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)anilina (3,09 g, 13,22 mmol) en TFA (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL). Esto se lavó con una con una disolución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna, usando un gradiente de 10-30% EtOAc en isohexano como eluyente, para proporcionar el compuesto del título como un aceite sin color (3,16 g, 65 %).

<sup>1</sup>H NMR δ 1,48 - 1,84 (m, 4H), 1,91 - 2,04 (m, 2H), 2,14 - 2,26 (m, 2H), 2,80 - 2,93 (m, 1H), 4,65 (s, 4H), 6,59 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,17 - 7,36 (m, 10H); MS m/e MH<sup>+</sup> 370,

**v) *trans*-4-[4-(Dibencilamino)fenilo]ciclohexan-1-ol**

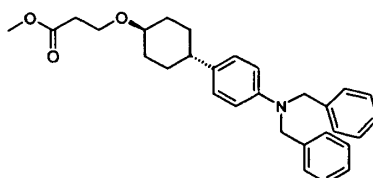
Se añadió borohidruro de sodio (563 mg, 14,88 mmol) a una disolución agitada de 4-[4-(dibencilamino)fenilo]ciclohexan-1-ona (2,75 g, 7,44 mmol) en EtOH (50 mL) y acetonitrilo (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido acético (5 mL) y después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dejar un residuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna, usando un gradiente de 20-50% EtOAc en isohexano como eluyente, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (2,20 g, 79 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33-1,53 (4H, m), 1,57 (1H, s), 1,85-1,96 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,33-2,45 (1H, m), 3,59-3,73 (1H, m), 4,63 (4H, s), 6,7 (2H, s), 7,01 (2H, d), 7,2-7,39 (10H, m).

**vi) trans-3-[4-[4-(dibencilamino)fenil]ciclohexil]oxipropanoato de terc-butilo**

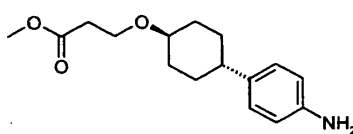
Se añadió prop-2-enoato de terc-butilo (158  $\mu\text{L}$ , 1,08 mmol) en DCM (5 mL) mediante una bomba de jeringa durante 16 h a una disolución agitada de *trans*-4-[4-(dibencilamino)fenil]ciclohexan-1-ol (201 mg, 0,54 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (46 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 50% en peso (500  $\mu\text{L}$ ) a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío para dejar un residuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna, usando un gradiente de 0-20% EtOAc en isohehexano como eluyente, para proporcionar el compuesto del título como un aceite sin color (270 mg, 100 %).

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,12- 1,39 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,68 - 1,77 (m, 2H), 1,95 - 2,04 (m, 2H), 2,24 - 2,34 (m, 1H), 2,39 (t, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 1H), 3,56 (t, 2H), 4,65 (s, 4H), 6,57 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,19 - 7,35 (m, 10H); MS m/e  $\text{MH}^+$  500,

**vii) trans-3-[4-[4-(dibencilamino)fenil]ciclohexil]oxipropanoato de metilo**

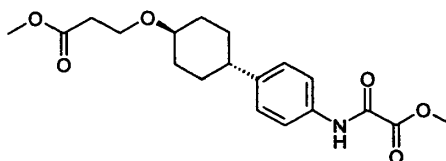
HCl concentrado (0,5 mL) se añadió a una disolución de *trans*-3-[4-[4-(dibencilamino)fenil]ciclohexil]oxipropanoato de terc-butilo (1,2 g, 2,40 mmol) en MeOH (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h. Se añadió una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio (10 mL) y la disolución resultante se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío para dejar un residuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna, usando un gradiente de 0-50% EtOAc en isohehexano como eluyente, para proporcionar el compuesto del título como un aceite sin color (1,07 g, 98 %).

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,07 - 1,43 (m, 4H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,92 - 2,05 (m, 2H), 2,21 - 2,34 (m, 1H), 2,47 - 2,55 (m, 2H), 3,15 - 3,27 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 4,63 (s, 4H), 6,57 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,17 - 7,36 (m, 10H); MS m/e  $\text{MH}^+$  458.

**viii) trans-3-[4-(4-aminofenil)ciclohexil]oxipropanoato de metilo**

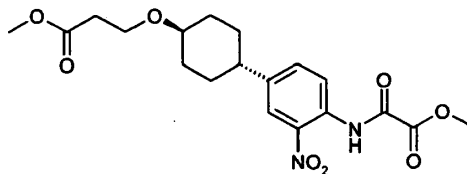
Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso) (500 mg) en una porción a una disolución de trans-3-[4-(4-(dibencilamino)fenil)ciclohexil]oxipropanoato de metilo (1,21 g, 2,63 mmol) en THF (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrogeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (702 mg, 96%).

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,10 - 1,45 (m, 4H), 1,65 - 1,79 (m, 2H), 1,93 - 2,05 (m, 2H), 2,19 - 2,34 (m, 1H), 2,47 - 2,55 (m, 2H), 3,18 - 3,27 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,46 (d, 2H), 6,83 (d, 2H); MS m/e MH<sup>+</sup> 278.

**ix) trans-3-[4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]fenil]-ciclohexil]oxipropanoato de metilo**

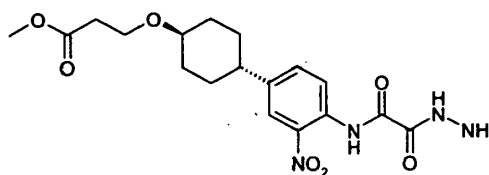
Se añadió cloroacetato de metilo (257 uL, 2,78 mmol) gota a gota a una disolución agitada de trans-3-[4-(4-aminofenil)ciclohexil]oxipropanoato de metilo (701 mg, 2,53 mmol) y diisopropiletilamina (880 uL, 5,06 mmol) en DCM (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (15 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1M, 10 mL) y después una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (848 mg, 92%).

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,16 - 1,30 (m, 2H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,74 - 1,83 (m, 2H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 2,41 - 2,48 (m, 1H), 2,51 - 2,56 (m, 2H), 3,24 - 3,32 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,21 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 10,74 (s, 1H); MS m/e M-H<sup>+</sup> 362,

**x) trans-3-[4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitro-fenil]-ciclohexil]oxipropanoato de metilo**

Se añadió anhídrido trifluoroacético (326  $\mu$ L, 2,34 mmol) en una porción a una disolución de nitrato de amonio (188 mg, 2,34 mmol) en DCM (12 mL) agitando a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 min se añadió gota a gota *trans*-3-[4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-fenil]ciclohexil]oxipropanoato de metilo disuelto en DCM (4 mL) antes de agitar a 0°C durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. Se añadió una disolución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (10 mL) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dejar un residuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna, usando un gradiente de 0-50% EtOAc en isohexano como eluyente, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (707 mg, 1,73 mmol, 74 %).

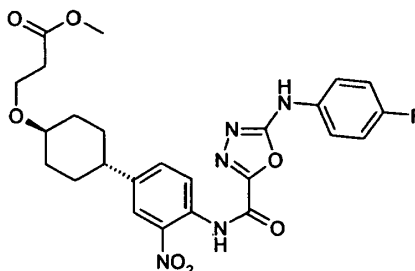
<sup>1</sup>H RMN:  $\delta$  1,15 - 1,33 (m, 2H), 1,40 - 1,58 (m, 2H), 1,76 - 1,89 (m, 2H), 1,98 - 2,11 (m, 2H), 2,49 - 2,56 (m, 2H), 2,57 - 2,70 (m, 1H), 3,24 - 3,35 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 2H), 11,27 (s, 1H); MS m/e M-H<sup>+</sup> 407,

**xi) trans-3-[4-[4-[(hidrazincarbonilformil)amino]-3-nitro-fenil]-ciclohexil]oxipropanoato de metilo**

Se añadió hidrazina monohidratada (2,29 mL, 47,1 mmol) en una porción a una disolución agitada de *trans*-3-[4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitrofenil]ciclohexil]oxipropanoato de metilo (702 mg, 1,72 mmol) en EtOH (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Se eliminó el disolvente *a vacío* y el sólido resultante se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (560 mg, 80%).

<sup>1</sup>H RMN:  $\delta$  1,16 - 1,34 (m, 2H), 1,39 - 1,60 (m, 2H), 1,76 - 1,89 (m, 2H), 1,99 - 2,11 (m, 2H), 2,46 - 2,52 (m, 2H), 2,53 - 2,74 (m, 1H), 3,24 - 3,36 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,39 (s, 1H); MS m/e MH<sup>+</sup> 409.

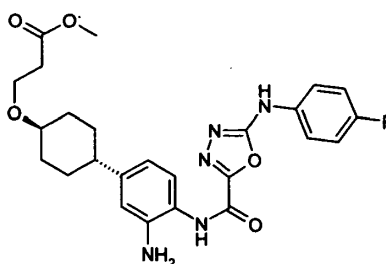
**xii) trans-3-[4-[4-[[5-f(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-3-nitrofenilo]ciclohexil]oxipropanoato de metilo**



5 Se añadió trans-3-[4-[4-[(hidrazincarboniloformil)amino]-3-nitrofenil]ciclohexil]oxipropanoato de metilo (559 mg, 1,37 mmol) en una porción a una disolución agitada de isotiocianato de 4-difluorofenilo (252 mg, 1,64 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió EDCI (316 mg, 1,64 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (15 mL) y la suspensión resultante se filtró para dejar un sólido crema. Esto se lavó con agua (10 mL) y éter (10 mL) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (438 mg, 61%).

1H NMR:  $\delta$  1,16 - 1,34 (m, 2H), 1,42 - 1,59 (m, 2H), 1,78 - 1,91 (m, 2H), 2,00 - 2,11 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,58 - 2,74 (m, 1H), 3,26 - 3,38 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 7,18 - 7,31 (m, 2H), 7,56 - 7,73 (m, 3H), 7,89 - 7,98 (m, 2H), 10,89 - 11,59 (m, 2H); ión de masa MS m/e no observado.

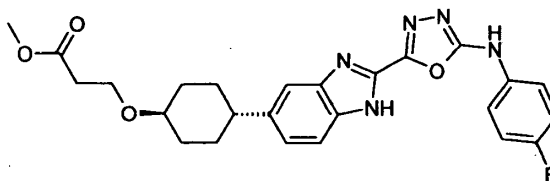
15 **xiii) trans-3-[4-[3-amino-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]-ciclohexil]oxipropanoato de metilo**



20 Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso) (100 mg) en una porción a una disolución de trans-3-[4-[4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-3-nitrofenilo]ciclohexil]oxipropanoato de metilo (438 mg, 0,83 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrogeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo (413 mg, 100%).

RMN de  $^1\text{H}$  (499,803 MHz):  $\delta$  1,19 - 1,50 (m, 4H), 1,71-1,88 (m, 2H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 2,47 - 2,56 (m, 2H), 3,21 - 3,35 (m, 1H), 3,60 - 3,63 (m, 3H), 3,66 - 3,73 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,44 - 6,71 (m, 2H), 7,09 - 7,64 (m, 5H), 10,54 (s, 1H), 10,73 (s, 1H); MS m/e  $\text{MH}^+$  499.

5 **xiv) trans-3-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxipropanoato de metilo**

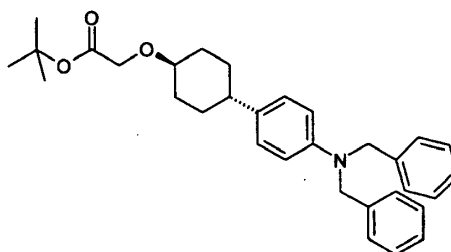


El *trans-3-[4-[3-amino-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino] 1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenil]ciclohexil]oxipropanoato de metilo* (408 mg, 0,82 mmol) en ácido acético  
 10 (10 mL) se calentó en el microondas a 100°C durante 15 min. El precipitado formado se filtró y se secó a vacío elevado para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (190 mg, 48%).

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,26 - 1,43 (m, 2H), 1,48 - 1,69 (m, 2H), 1,87-1,99 (m, 2H), 2,07 - 2,18 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,64 - 2,75 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 4H),  
 15 7,59 - 7,77 (m, 3H), 11,04 (s, 1H), 13,63 (s, 1H); MS m/e  $\text{MH}^+$  480,

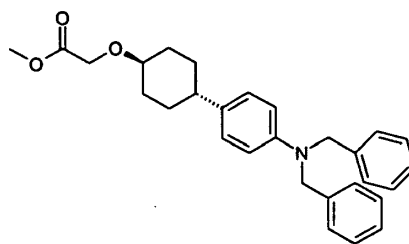
**Intermedio 38 trans-2-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxiacetato de metilo**

**i) trans-2-[4-[4-(dibencilamino)fenilo]ciclohexil]oxiacetato de terc-butilo**



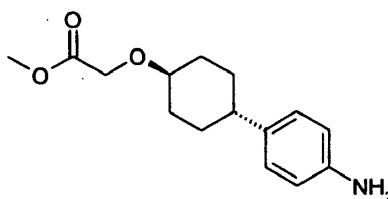
20 Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte vi)

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,15 - 1,50 (m, 13H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,94 - 2,09 (m, 2H), 2,23 - 2,35 (m, 1H), 3,23 - 3,30 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,64 (s, 4H), 6,55 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,16 - 7,36 (m, 10H); MS m/e  $\text{MH}^+$  486,

**ii) trans-2-[4-[4-(dibencilamino)fenil]ciclohexil]oxiacetato de metilo**

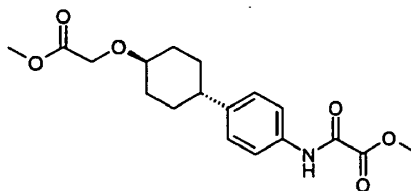
Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte vii)

- 5  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,10 - 1,44 (m, 4H), 1,65 - 1,79 (m, 2H), 1,95 - 2,09 (m, 2H), 2,21 - 2,40 (m, 1H), 3,24 - 3,38 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,63 (s, 4H), 6,56 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,16 - 7,37 (m, 10H); MS m/e  $\text{MH}^+$  444,

**iii) trans-2-[4-(4-aminofenil)ciclohexil]oxiacetato de metilo**

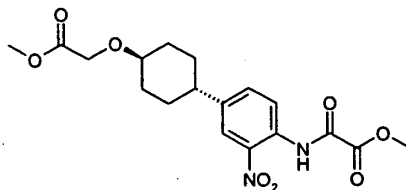
Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte viii)

- 10  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1,18 - 1,42 (m, 4H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 2,02 - 2,10 (m, 2H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 3,29 - 3,34 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,46 (d, 2H), 6,85 (d, 2H); MS m/e  $\text{MH}^+$  264,

**iv) trans-2-[4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]fenil]ciclohexil]oxiacetato de metilo**

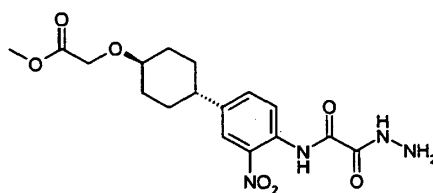
- 15 Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte ix)

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,21 - 1,51 (m, 4H), 1,75 - 1,84 (m, 2H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 10,74 (s, 1H); MS m/e  $\text{MH}^+$  350,

**v) trans-2-[4-[4-[(metoxicarbonilformil)amino]-3-nitrofenil]ciclohexil]oxiacetato de metilo**

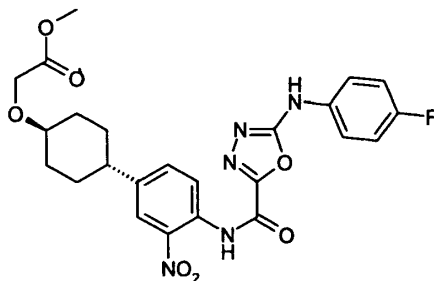
Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte x)

5  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,23 - 1,37 (m, 2H), 1,43 - 1,57 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 2,05 - 2,17 (m, 2H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 1H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 11,30 (s, 1H); MS m/e  $\text{M-H}^+$  393,

**vi) trans-2-[4-[4-[(hidrazincarbonilformil)amino]-3-nitrofenil]ciclohexil]oxiacetato de metilo**

10 Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte xi)

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,01 - 1,18 (m, 2H), 1,22 - 1,37 (m, 2H), 1,58 - 1,69 (m, 2H), 1,85 - 1,97 (m, 2H), 2,38 - 2,50 (m, 1H), 3,17 - 3,24 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,48 - 4,54 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,20 (s, 1H); MS m/e  $\text{M-H}^+$  393,

**15 vii) trans-2-[4-[4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-3-nitrofenil]ciclohexil]oxiacetato de metilo**

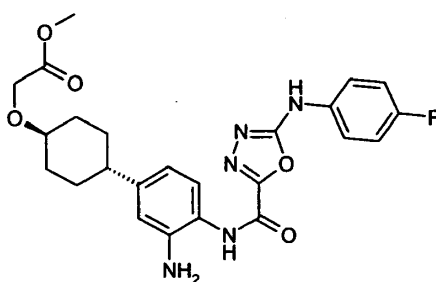
Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte xii)

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,24 - 1,38 (m, 2H), 1,44 - 1,59 (m, 2H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 2,06 - 2,18 (m, 2H), 2,58 - 2,72 (m, 1H), 3,39 - 3,46 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,59 -



7,66 (m, 2H), 7,67 - 7,72 (m, 1H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 11,11 (s, 1H), 11,43 (s, 1H); MS m/e MH<sup>+</sup> 515,

**viii) trans-2-[4-[3-amino-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]-fenilo]ciclohexil]oxiacetato de metilo**

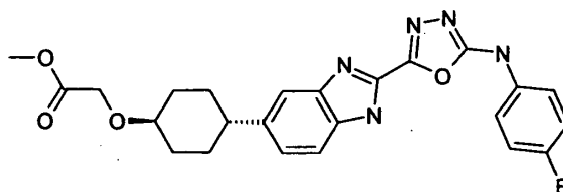


5

Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte xiii)

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,22 - 1,53 (m, 4H), 1,74 - 1,85 (m, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,57 - 7,65 (m, 2H), 10,18 (s, 1H), 11,00 (s, 1H); MS m/e M-H<sup>+</sup> 483,

**10 ix) trans-2-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]ciclohexil]oxiacetato de metilo**

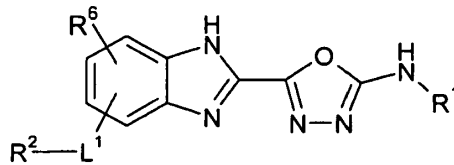


Se preparó de forma análoga a la del intermedio 37 parte xiv)

15 Espectro RMN <sup>1</sup>H δ: 1,21 - 1,60 (m, 4H), 1,75 - 1,93 (m, 2H), 2,04 - 2,18 (m, 2H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 3,38 - 3,47 (m, 1H), 3,64 - 3,69 (m, 3H), 4,14 - 4,20 (m, 2H), 7,15 - 7,30 (m, 4H), 7,58 - 7,71 (m, 3H), 10,91 - 11,05 (m, 1H), 13,56 (s, 1H); MS m/e MH<sup>+</sup> 466,

## REIVINDICACIONES

1, Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una de sus sales, en donde:

5 R<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo y HET-1, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con o bien:

i) un sustituyente seleccionado del grupo a) y opcionalmente un sustituyente seleccionado de o bien el grupo b) o el grupo c); o

10 ii) 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo b) y opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo c); o

iii) hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo c);

en donde los grupos a) a c) son como se indica a continuación:

15 grupo a) nitro, -C(O)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>, un ácido carboxílico mímico o uno de sus bioisómeros, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -OC(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(O)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>, -NR<sup>20</sup>CONR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup> o -NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup> donde R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo(1-6C) o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos, que contiene opcionalmente heteroátomos adicionales tales como S(O)<sub>m</sub>, oxígeno y nitrógeno;

20 grupo b) R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de haloalquilo(1-6C), ciano, alquilo(1-6C), hidroxilo, alcoxi(1-6C), benciloxi, -SO<sub>m</sub> alquilo(1-6C) y -OSO<sub>2</sub>alquilo(1-6C);

grupo c) halo;

y cuando R<sup>1</sup> está sustituido con dos grupos alcoxi(1-6C), estos pueden juntarse para formar un anillo de 5 o 6 miembros condensado a R<sup>1</sup>;

25 n es (independientemente en cada caso) 1 ó 2;

m es (independientemente en cada caso) 0, 1 ó 2;

L<sup>1</sup> es un enlace directo o en un ligante seleccionado de -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -S(O)<sub>m</sub>-, -S(O)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>m</sub>- y -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>1-2</sub>-;

5 R<sup>2</sup> se selecciona de cicloalquilo(3-6C), bicicloalquilo(5-12C), fenilo, HET-2 y alquilo(2-6C); en donde R<sup>2</sup> está sustituido opcionalmente con -L<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;

10 L<sup>2</sup> es un enlace directo o es un ligante seleccionado de -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>-, -O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- y -CH<sub>2</sub>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- (en donde para cada valor de L<sup>2</sup>, el grupo CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> está unido directamente a R<sup>3</sup>); cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-3C) y alcoxi(1-2C)alquilo(1-2C); con la condición que cuando L<sup>2</sup> es -O-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>1-2</sub>- entonces el R<sup>4</sup> en el átomo de carbono unido directamente al átomo de oxígeno no es hidroxilo o alcoxi(1-3C);

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidroxilo, carboxilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, y un ácido carboxílico mímico o bioisómero;

15 R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, metoxilo, haloalquilo(1-2C), metilo, etilo, ciano y metilsulfonilo;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C1-4) y alcoxi (C1-4);

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo;

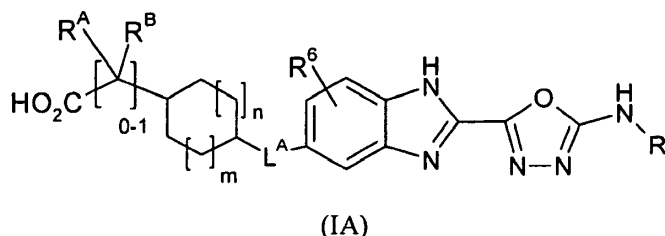
20 HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de O, N y S (con la condición de que no hay enlaces O-O, S-S o O-S dentro del anillo);

25 HET-2 es un anillo heterociclilo saturado, parcialmente o totalmente insaturado, de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de O, N y S (con la condición de que no hay enlaces O-O, S-S o O-S dentro del anillo), en donde un átomo de carbono del anillo puede estar oxidado a C(O) y/o un átomo de azufre del anillo puede estar oxidado a S(O) o S(O)<sub>2</sub>.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es fenilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R<sup>1</sup> está sustituido con 1, 2 o 3 fluoro.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $L^1$  es un enlace directo o -O-.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^2$  es cicloalquilo(3-6C).
- 5 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $L^2$  es un enlace directo,  $-CH_2-$  o  $-O-(CR^4R^5)_{1-2}-$ .
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^3$  es carboxi.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^6$  es
- 10 hidrógeno o fluro.
9. Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1.



o una de sus sales, en donde:

- 15  $R^1$  se selecciona de fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, haloalquilo(1-6C), ciano, alquilo(1-6C), hidroxí, alcoxi(1-6C),  $-SO_m$  alquilo(1-6C) y  $-OSO_2$ alquilo(1-6C); o  $R^1$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 fluro;

$R^A$  y  $R^B$  son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

$R^6$  es hidrógeno, fluro, cloro o metilo;

- 20  $L^A$  es un enlace directo,  $-CH_2-$  o  $-O-$ ;

$m$  es 0, 1 ó 2;

$n$  es 0 o 1;

con la condición que  $m + n$  es 0, 1 ó 2.

10. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, que se selecciona entre:

- ácido trans-2-[4-[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- 5 ácido trans-2-[4-[2-[5-[(3,4-difluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido {trans-4-[2-(5-{[3-(benciloxi)fenil]amino}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil}acético;
- 10 ácido [trans-4-(2-{5-[(4-cianofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido trans-2-[4-[2-[5-[(2-metoxifenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido trans-2-[4-[2-[5-(7,10-dioxabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trien-3-ilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- 15 ácido trans-2-[4-[2-[5-[(4-clorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido trans-2-[4-[2-[5-[(3-clorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido trans-2-[4-[2-[5-[(4-metilsulfonilfenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- 20 ácido trans-2-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- ácido trans-2-[4-[2-[S-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]acético;
- 25 ácido cis-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido cis-4-[[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;
- ácido trans-4-[[2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;
- 30 ácido cis-4-{4-fluoro-2-[5-(4-fluorofenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-iloxi}ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-{4-fluoro-2-[5-(4-fluorofenilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-5-iloxi]ciclohexanocarboxílico;

ácido *cis*-4-[[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;

5 ácido *trans*-4-[[4-fluoro-2-[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3H-benzoimidazol-5-il]oxi]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido *trans*-3-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxipropanoico;

10 ácido *trans*-2-[4-[2-[5-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]ciclohexil]oxiacético o una sal de cualquiera de éstos farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente para uso como un medicamento.

12. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal de mismo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para uso en la  
15 producción de una inhibición de la actividad de DGAT1 en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

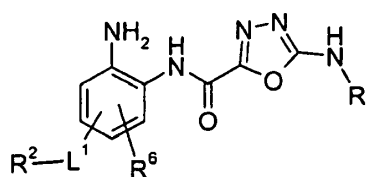
13. El uso según la reivindicación 12 en donde el medicamento es para uso en el tratamiento de diabetes mellitus y/o obesidad en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (IA),  
20 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un procedimiento para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende una de las etapas siguientes (en donde todas las variables son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto  
25 de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa):

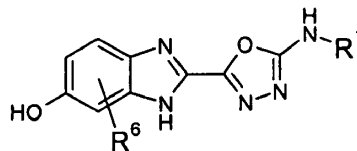
a) reacción de un compuesto de fórmula (I) para formar otro compuesto de fórmula (I);

b) ciclación de un compuesto de fórmula (2);



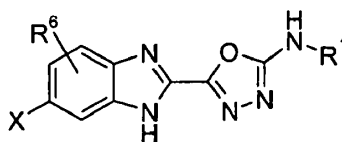
(2)

c) cuando  $L^1$  es  $-O-$  o  $-O-CH_2-$ , por reacción de un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula  $R^2-L^1-X^1$ , en donde  $X^1$  es un grupo saliente adecuado;



(3)

5 d) mediante reacción de un compuesto de fórmula (4) con un compuesto de fórmula  $R^2-L^1-X^2$ , en donde  $X^2$  es por ejemplo un ácido borónico, un estannano o un sulfuro,  $L^1$  es un enlace directo y  $X$  es adecuadamente halo;



(4)

y en adelante si es necesario o deseable:

i) eliminar cualquier grupo protector; y/o

10 ii) formar una de sus sales.