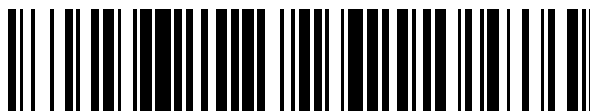


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 576**

51 Int. Cl.:  
**C07D 213/74** (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 213/75** (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 213/81** (2006.01) **C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 213/82** (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)  
**C07D 237/20** (2006.01)  
**C07D 239/42** (2006.01)  
**C07D 263/48** (2006.01)  
**C07D 277/42** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07754311 .4**  
96 Fecha de presentación: **28.03.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2004607**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54 Título: **DERIVADOS DEL ÁCIDO (4-(4-[6-(TRIFLUOROMETIL-PIRIDIN-3-ILAMINO)-HETEROARILLO CON CONTENIDO DE NJ-FENIL)-CICLOHEXIL)-ACÉTICO Y SUS USOS FARMACÉUTICOS.**

30 Prioridad:  
**31.03.2006 US 787859 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.03.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**SERRANO-WU, Michael, H.;  
KWAK, Young-Shin y  
LIU, Wenming**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 375 576 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

Derivados del ácido (4-(4-[6-(trifluorometil-piridin-3-ilamino)-heteroarilo con contenido de N]- fenil)-ciclohexil)- acético y sus usos farmacéuticos

Antecedentes de la invención

5 La obesidad se puede considerar como un trastorno del equilibrio energético, que surge cuando la entrada de energía excede la producción de la energía, con la mayoría del exceso de calorías convertidas en triglicéridos y almacenadas en el tejido adiposo. Los medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento de la obesidad intentan restablecer el equilibrio energético, disminuyendo principalmente la entrada de energía, ya sea suprimiendo el apetito o interfiriendo con la absorción de lípidos en el destino delgado. Debido al rápido aumento en la  
10 prevalencia de la obesidad en todo el mundo y a la falta de eficacia en las actuales terapias de medicamentos, son necesarias novedosas terapias farmacológicas para la obesidad.

Una estrategia terapéutica potencial, involucra la inhibición de la síntesis de triglicéridos. Aunque los triglicéridos son esenciales para la fisiología normal, el exceso de acumulación de triglicéridos da lugar a la obesidad y, particularmente cuando esta ocurre en tejidos no-adiposos, se asocia con la resistencia a la insulina. DGAT es una  
15 enzima que cataliza la última etapa en la biosíntesis del triacilglicerol. DGAT cataliza el acoplamiento de un 1,2-diacilglicerol con una acil-CoA graso resultando en la Coenzima A y triacilglicerol. Se han identificado dos enzimas que muestran actividad de DGAT: DGAT1 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 1, ver Cases et al, Proc. Natl. Acad. Sex. 95:13018-13023, 1998) y DGAT2 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 2, ver Cases et al, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001). DGAT1 y DGAT2 no comparten una significativa homología de la secuencia de proteína.  
20 Es importante destacar que, ratones carentes DGAT1 se protegen de la ganancia de peso inducida de una dieta alta en grasas y resistencia a la insulina (Smith et al, Nature Genetics 25:87-90, 2000). El fenotipo de los ratones carentes DGAT1 sugiere que un inhibidor de DGAT1 tiene utilidad para el tratamiento de obesidad y las complicaciones asociadas con la obesidad.

WO2006113919 revela los derivados del ácido aril alquilo que tienen actividad inhibidora de DGAT.

25 WO2006044775 revela los derivados del ácido bifenil-4-il-carbonilamino que tiene actividad inhibidora de DGAT.

WO2006134317 revela los derivados del oxadiazol que tienen actividad inhibidora de DGAT.

WO2006082952 revela los derivados de amida que tienen actividad inhibidora de DGAT.

WO2006082010 revela los compuestos que tienen actividad inhibidora de DGAT.

WO 20061019020 A1 y WO 2006/004200 A1 revelan derivados de urea que tienen actividad inhibidora de DGAT.

30 WO 2005/044250 A1 revela los compuestos de sulfonamida que tienen actividad inhibidora de DGAT.

WO 2005/013907 A2 revela los derivados de pirrolo[1,2-b] que tienen actividad inhibidora de DGAT.

WO 2005/072740 A2 revela los compuestos que tienen actividad inhibidora de DGAT.

JP 2005/206492 A2 revela los compuestos de sulfonamida que tienen actividad inhibidora de DGAT.

JP 2004/067635 A2 revela los diesteres del ácido fosfónico que tienen actividad inhibidora de DGAT.

35 US 2004/0224997 A1 revela los derivados del ácido aril alquilo que tienen actividad inhibidora de DGAT1.

WO 2004/04775 A2 revela heterociclos que contienen nitrógeno bicíclico fusionado que tienen actividad inhibidora de DGAT.

US 2005/0101860 A1 revela derivados de dibenzo-p-dioxano que tienen actividad inhibidora de DGAT.

40 EP 0573696 A1 revela derivados de heterobiaril de la estructura general R<sup>1</sup>NH-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-Y<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>-Y<sub>3</sub>-Y<sub>4</sub>-E que tienen actividad inhibidora de la agregación.

US 2005/0143422 A1 se relaciona con biaril sulfonamidas y su uso como inhibidores de la metaloproteinasas.

## ES 2 375 576 T3

- WO 00/25780 se relaciona con los compuestos de amina de la estructura general X-N(R)-B-D y su uso como inhibidores de IMPDH.
- WO 01/42241 se relaciona con los compuestos de piridazina sustituidos que tienen actividad inhibidora de la citoquina.
- 5 WO 02/055484 A1 se relaciona con un compuesto de la fórmula general  $R^1-X^1-Y-X^2-A-B-X^3-N(-X^4-R^2)-Z-Ar$ , en donde A y B representan anillos aromáticos de 5- o 6-miembros. El compuesto puede ser utilizado como un depresor de lípidos en sangre.
- WO 02/085891 A1 se relaciona con derivados de cromano 2,6-sustituidos que son útiles en el tratamiento de condiciones mediadas del beta-3 adrenoreceptor.
- 10 WO 02/11724 A2 se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden 2-piridinaminas que se pueden utilizar para prevenir muerte celular isquémica.
- WO 03/062215 A1 se relaciona con tia-/oxa-/pirazoles sustituidos para inhibir la actividad de una o más proteínas quinasas.
- 15 WO 2004/000788 A1 se relaciona con compuestos de la anilina ureido-sustituidos, que son útiles como inhibidores de la serina proteasa.
- WO 2004/032882 A2 se relaciona con los derivados del oxazol que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad inapropiada de la proteína quinasa.
- WO 2004/041810 A1 se relaciona con los compuestos heteroaril que contienen nitrógeno, que son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la proteína quinasa.
- 20 WO 2004/046133 A1, se relaciona con amino-heterociclos útiles como antagonistas de VR-1 para tratar el dolor.
- WO 2004/089286 A2, se relaciona con los compuestos heteroaril que contienen nitrógeno que son útiles para tratar trastornos asociados con actividad anormal de la tirosina quinasa.
- WO 2004/110350 A2 se relaciona con los compuestos de la estructura general (A)-LA-(B)-LB-(C)-LC-(D) en donde A, B, C y D representan fracciones aril/heteroaril. Los compuestos son útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas.
- 25 WO 2005/012295 A1, se relaciona con derivados benzoisotiazoldioxo tiazol sustituidos que son útiles para tratar la diabetes.
- WO 2005/016862 A1, se relaciona con derivados del ácido arilalcanoico sustituidos que tiene actividad supresora de la producción de la prostaglandina.
- 30 WO 2005/085227 A1, se relaciona con compuestos de piridina que son útiles como inhibidores de la actividad de la quinasa PKB/AKT y en el tratamiento del cáncer y la artritis.
- WO 2005/100344 A1, se relaciona con los compuestos que comprenden fracciones de piridazina y pirimidina sustituidas. Estos compuestos son útiles para inhibir la actividad de una serina/treonina proteína quinasa.
- 35 WO 2005/116003 A2, se relaciona con derivados sustituidos del dióxido de oxazolobenzisotiazol que son útiles en el tratamiento de la diabetes.
- WO 98/46574, se relaciona con derivados de piridazina y ftalazina que son útiles como anticonvulsivos.
- WO 99/24404, se relaciona con los compuestos de piridina sustituidos que son útiles como agentes antiinflamatorios.
- 40 WO 2007/038669 revela los compuestos que contienen diarilamina y las composiciones, y su uso como moduladores de los receptores c-kit.
- EP 1052238 revela los compuestos tricíclicos para utilizar como inmunosupresores, agentes anti-alérgicos o supresores de la producción de IgE.

## Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona derivados que son útiles para tratar o prevenir condiciones o trastornos asociados con actividad de DGAT1 en animales, particularmente humanos.

5 A menos que se indique de otra manera, se entiende que los compuestos de la invención incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, formas cristalinas, o polimorfos de este.

La presente invención también proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

## Descripción detallada de la invención

Entre los preferidos trastornos asociados con DGAT1, los siguientes se pueden mencionar:

10 los trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, pancreatitis, y enfermedad de hígado graso no-alcohólico; enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cardiomiopatía, infarto del miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, aneurisma, restenosis, y estenosis vascular.

15

Preferiblemente, el trastorno asociado con DGAT1 es la tolerancia alterada a la glucosa, la diabetes Tipo 2 y la obesidad.

20 Según la naturaleza de los sustituyentes, los compuestos de la invención, poseen uno o más centros estereogénicos. Los resultantes diaestereoisómeros, isómeros ópticos, i.e., enantiómeros, y isómeros geométricos, y mezclas de estos, se abarcan por la presente invención.

Las modalidades particulares de la invención son los compuestos:

Ácido (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)- acético;

Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético; y

Ácido (4-{4-[5-(6-Tifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético,

25 o en cualquier caso una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En otra modalidad, los compuestos enumerados anteriormente están en la forma de su potasio correspondiente para las sales de sodio. Las sales se pueden preparar mediante los métodos descritos en este documento.

Los procesos descritos en este documento para la preparación de los anteriores compuestos, se pueden llevar a cabo bajo una atmósfera inerte, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno.

30 En los compuestos iniciales y los intermedios que se convierten a los compuestos de la presente invención, de una manera descrita en este documento, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, se protegen opcionalmente por grupos protectores convencionales, que son comunes en química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que se pueden convertir bajo condiciones moderadas en grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que el marco molecular sea destruido u

35 otras reacciones secundarias indeseadas tengan lugar.

El propósito de introducir los grupos protectores, es proteger a los grupos funcionales de las reacciones no deseadas con los componentes de reacción, bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y la elección de grupos protectores para una reacción particular, se conoce por aquellos de habilidad en el oficio y depende de la naturaleza del grupo funcional que se protege (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es parte y de las condiciones de reacción.

40

Los grupos protectores bien conocidos que reúnen estas condiciones y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

5 Las reacciones mencionadas anteriormente se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en la presencia o ausencia del diluyente, preferiblemente, como son inertes a los reactivos y son solventes de estos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, RT o temperaturas elevadas, preferiblemente a o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados, y a presión atmosférica o super-atmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos, se establecen en los Ejemplos ilustrativos anexos.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir uno en otro de acuerdo con métodos comúnmente conocidos *per se*.

10 Dependiendo de la elección de los materiales iniciales y de los métodos, los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o las mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antipodes), racematos o mezclas de estos. Los posibles isómeros mencionados o las mezclas de estos están dentro del alcance de esta invención.

15 Cualquiera de las mezclas de isómeros, resultantes se puede separar basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen ya sea en la forma libre, o en forma de sal de estos, preferiblemente, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

20 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos, se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metal alcalino, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metal alcalinotérreo, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitclohexilamina y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales se pueden formar utilizando métodos convencionales, de manera ventajosa en la presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de los últimos, las sales se pueden precipitar con éteres; por ejemplo, éter dietílico o acetonitrilo. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante el tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para la Purificación de los compuestos obtenidos.

30 De manera alternativa, las sales de metal alcalino de compuestos ácidos también se pueden preparar a partir del éster correspondiente, i.e. el ácido metil o etil carboxílico éster. El tratamiento del éster apropiado con una base alcalina tal como hidróxido de sodio, potasio o litio en un solvente alcohólico o etéreo, puede producir directamente las sales de metal alcalino, que se pueden precipitar a partir de una mezcla de reacción, mediante la adición de un co-solvente tal como éter dietílico o acetonitrilo.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

35 Como se describe en este documento anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de DGAT1. De esta manera, tales compuestos pueden ser empleados vía terapéutica para el tratamiento de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes Tipo 2 y obesidad.

La presente invención, además proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

40 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas apropiadas para administración por vía enteral, tal como oral o rectal; transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo los hombres, para el tratamiento de condiciones mediadas por actividad de DGAT1. Tales condiciones incluyen tolerancia alterada a la glucosa, diabetes Tipo 2 y obesidad.

45 Por lo tanto, los compuestos farmacológicamente activos de la invención se pueden emplear en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de este en conjunto o mezcla con excipientes o portadores apropiados para ya sea aplicación enteral o parenteral. Se prefieren los comprimidos y las cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

50 b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para los comprimidos

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa y o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

5 Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones isotónicas acuosas o suspensiones, y supositorios se preparan de manera ventajosa a partir de suspensiones o emulsiones oleosas.

Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, de humectación o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas  
10 composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Las formulaciones apropiadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con portador. Portadores ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables  
15 absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que contiene un elemento soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y los medios para asegurar el dispositivo a la piel.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención según se define anteriormente, ya sea solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis efectiva terapéuticamente como se informa en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen:

a) agentes anti-diabéticos, tales como insulina, derivados de la insulina y miméticos; secretagogos de la insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amaril; ligandos del receptor de la sulfonilurea  
25 insulínico tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa-quinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de la glucosa dependiente del sodio tales como T-1095; inhibidores de glucógeno fosforilasa A, tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de la alfa-glucosidasa tales como acarbose; GLP-1 (glucagón similar al péptido-1), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y  
30 miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como la vildagliptina;

b) agentes hipolipemiantes tales como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos del  
35 FXR (receptor farnesiloide X) y LXR (receptor del hígado X); colestiramina; fibratos; resinas del ácido biliar - ácido nicotínico tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas de GPR109; inhibidores de absorción del colesterol tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de la proteína de transferencia de éster del colesterol), y aspirina;

c) agentes anti-obesidad tales como orlistat, sibutramina y antagonistas del Receptor de Cannabinoide 1 (CB1) por  
40 ejemplo rimonabant; y

d) agentes anti-hipertensivos, por ejemplo, diuréticos del asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba Na-K-ATPasa de la  
45 membrana tales como digoxina; inhibidores de la neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de la renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-6-1168; bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipino, bepridil, diltiazem,  
50 felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

e) agonistas de los receptores activadores de los proliferadores de la peroxisoma, tales como fenofibrato, pliglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos descritos específicamente en la

- 5 solicitud de patente WO 2004/103995 i.e. los compuestos de los ejemplos 1 a 35 o los compuestos enumerados específicamente en la reivindicación 21, o los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 03/043985 i.e. los compuestos de los ejemplos 1 a 7 o los compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 19 y especialmente (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico o una sal de este.
- Otros compuestos anti-diabéticos específicos se describen por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12 (4), 623-633, en las figuras 1 a 7. Un compuesto de la presente invención se puede administrar, ya sea de forma simultánea, antes o después del otro ingrediente activo, ya sea por separado mediante la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.
- 10 La estructura de los agentes terapéuticos identificados por códigos numéricos, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo IMS World Publications).
- En consecuencia, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes anti-diabéticos, hipolipemiantes, agentes anti-obesidad o agentes anti-hipertensivos, más preferiblemente de agentes antidiabéticos o hipolipemiantes como se describe anteriormente.
- 15 De esta manera, la presente invención también se relaciona con un compuesto como se define en las reivindicaciones y se describe anteriormente para utilizar como un medicamento.
- 20 Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50-70 kg pueden contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, de manera ventajosa entre aproximadamente 5-500 mg del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva del compuesto activo depende de la especie del animal de sangre caliente (mamífero), del peso corporal, la edad y condición individual, de la forma de administración, y del compuesto involucrado.
- De acuerdo con lo anterior, también se proporciona una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, kit de partes, por ejemplo, para utilizar en cualquier método como se define en este documento, que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones y se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se utiliza de forma concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes anti-diabéticos, agentes hipolipemiantes, agentes anti-obesidad y agentes anti-hipertensivos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. El kit puede contener las instrucciones para su administración. La combinación puede ser una combinación fija (por ejemplo en la misma composición farmacéutica) o una combinación libre (por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas).
- 25 De manera similar, también se proporciona un kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica de la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un agente anti-diabético, un hipolipemiente, un agente anti-obesidad y un agente anti-hipertensivo, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).
- 30 Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero con necesidad de este.
- Preferiblemente, un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de una enfermedad que responde a la modulación de la actividad de DGAT1.
- 40 Preferiblemente, la condición asociada con la actividad de DGAT1 se selecciona de tolerancia alterada a la glucosa, diabetes Tipo 2 y obesidad.
- Como se utiliza a lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento según se conoce por aquellos de la técnica pertinente y, en particular, incluye tratamiento preventivo, curativo, retraso del progreso y paliativo.
- 45 Las propiedades citadas anteriormente son demostrables con pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Dichos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, vía parenteral, de manera ventajosa vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente  $10^{-2}$  molar y  $10^{-8}$  molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede oscilar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 mg/kg y 1000 mg/kg. Preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg.
- 50

## ES 2 375 576 T3

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención, se puede evaluar, mediante los siguientes métodos o métodos bien descritos en la técnica:

5 La preparación de la enzima utilizada en este ensayo es una preparación de membrana de células Sf9 que sobre expresan (His)<sub>6</sub>DGAT1 humana. Durante todas las etapas, las muestras se refrigeraron a 4°C. Las células Sf9 que expresan (His)<sub>6</sub>DGAT1 humana fueron descongeladas a RT y se volvieron a suspender a una relación 10:1 (mL de solución reguladora/g de células) en HEPES 50 mM, 1x Inhibidor de Proteasa Completo, pH 7.5. El pellet re-suspendido fue homogeneizado durante 1 min, utilizando un homogeneizador Brinkman PT 10/35 con un generador de 20 mm. Las células fueron lisadas utilizando Avestin Emulsiflex (refrigerado a 4°C) a 10000-15000 psi. El lisado fue centrifugado a 100,000 x g durante 1 h a 4°C. El sobrenadante se retiró y los pellets se volvieron a suspender en HEPES 50 mM, 1x Inhibidor de Proteasa Completo, pH 7.5 a 1/6 el volumen del sobrenadante. Los pellets re-suspendidos fueron mezclados y se homogeneizaron con 10 pulsos de un mortero de teflón conducido con motor Glas-Col en la configuración 70. La concentración de proteínas de la preparación de membranas fue cuantificada utilizando un ensayo de proteína BCA con 1% de SDS. La preparación de membranas fue dividida en alícuotas, se congeló en hielo seco, y se almacenó a -80°C.

15 Para 50 mL, 25 mL de solución reguladora stock HEPES 0.2 M, 0.5 mL de MgCl<sub>2</sub> 1 M (concentración final 5 mM), y 24.5 mL de H<sub>2</sub>O milli-Q se adicionan al homogeneizador Wheaton Potter-Elvehjem de 55 mL. La preparación de la enzima (0.1 mL) se adiciona a la solución reguladora y la mezcla fue homogeneizada con 5 pulsos sobre hielo utilizando el sistema homogeneizador de velocidad variable Glas-Col en la configuración 70.

20 Para 50 mL, 0.5 mL de dioleín 10 mM se adicionan a 9.5 mL de EtOH en un tubo de centrifuga cónico de tapa rosca Falcon de 50 mL. Se adicionan cinco mL de acetato de sodio 10 mM pH 4.5, seguidos por 0.5 mL de oleoil-CoA 10 mM. Finalmente, se adicionan los restantes 4.5 mL de acetato de sodio 10 mM pH 4.5, seguidos por 30 mL de H<sub>2</sub>O milli-Q. La solución se debe agitar suavemente, con la mano, para inducir la mezcla. Las concentraciones finales de EtOH y acetato de sodio son 20% y 2 mM, respectivamente.

25 Los compuestos secos se disuelven en el volumen apropiado de DMSO para una concentración final de 10 mM. Para evaluar la potencia del compuesto, se utiliza una respuesta-dosis 3-veces, de 10 puntos. Todas las diluciones se llevan a cabo en DMSO en una microplaca Greiner de 384-pozos.

1. 2 µL del compuesto en DMSO se adiciona a los pozos apropiados. 2 µL de DMSO se adicionan para controles 100% de inhibición y 100% de actividad.

2. 25 µL de mezcla de enzimas se adicionan a todos los pozos y la(s) placa(s) se incuban durante 10 min a RT.

30 3. 10 µL de ácido acético al 20% refrigerado, se adicionan a los pozos control de 100% de inhibición. La(s) placa(s) se colocaron en un vortex utilizando un vortex multi-tubo Troemner (ajuste 7, durante 10 seg).

4. 25 µL de la mezcla de sustrato, se adicionan a todos los pozos. La(s) placa(s) se colocaron en un vortex utilizando un vortex multi-tubo Troemner (ajuste 7, durante 10 seg). La(s) placa(s) se incuban durante 30 min a RT.

35 5. 10 µL de ácido acético al 20% refrigerado, se adicionan a todos los pozos. La(s) placa(s) se colocaron en un vortex utilizando un vortex multi-tubo Troemner (ajuste 7, durante 10 seg).

6. 50 µL de 1-butanol w/ estándar interno gliceril tripalmitoleato se adicionan a todos los pozos.

7. La(s) placa(s) se sellan con el sellador de placa super fuerte pierce utilizando el termo-sellador.

8. La(s) placa(s) se colocaron en un vortex utilizando un vortex multi-tubo Troemner (ajuste 10, durante 5 min).

40 9. La(s) placa(s) se centrifugaron a 162 x g (1000 rpm para rotor GH-3.8) durante 5 min utilizando una centrifuga de mesa Beckman GS-6R.

Las muestras fueron analizadas por LC/MS/MS utilizando un LC Waters 1525P y Quattro Micro API MS. cuando se indica, la tripalmitoleína fue utilizada como un estándar interno para controlar la variación del Instrumento.

Los datos se convierten a % de inhibición antes del ajuste de curva utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{(\text{respuesta del compuesto} - \text{respuesta del control inhibición 100\%})}{(\text{respuesta del control actividad 100\%} - \text{respuesta del control inhibición 100\%})} \times 100$$



Utilizando el método descrito anteriormente, se demostró que los compuestos de la presente invención, poseen actividad inhibitoria con los valores de IC<sub>50</sub> oscilando de 0.001 uM a 100 uM.

Método de preparación

5 Los compuestos de la presente invención, se pueden preparar a partir de reactivos disponibles comercialmente empleando técnicas de síntesis generales, conocidas por aquellos de habilidad en el oficio. Otra ejemplificación se encuentra en los ejemplos específicos proporcionados.

Ejemplos

10 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 50 mm de Hg y 100 mm de Hg. La estructura de los productos finales, los intermedios y los materiales iniciales, se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (m.p.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y NMR. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Condiciones de HPLC:

15 A: Columna C8-3 Inertsil de 4.6 mm x 5 cm, 10 a 90% de Acetonitrilo en amonio formato 5 mM, gradiente 2 min, 4 mL/min, 50 grados centígrados

B: Columna C8-3 Inertsil 4.6 mm x 5 cm, 40 a 90% de Acetonitrilo en amonio formato 5 mM, gradiente 2 min, 4 mL/min, 50 grados centígrados

C: Columna C8-3 Inertsil 4.6 mm x 5 cm, 40 a 90% de Acetonitrilo en 0.1 % de ácido acético, gradiente 2 min, 4 mL/min, 50 grados centígrados

20 D: Columna: Atlantis C18 (Waters, Inc.), 15 cm x 4.6mm x 5 µm

Temperatura de columna: Ambiente

Velocidad de flujo: 1.4 ml/min

Volumen de inyección: 3.0 µL

Gradiente:

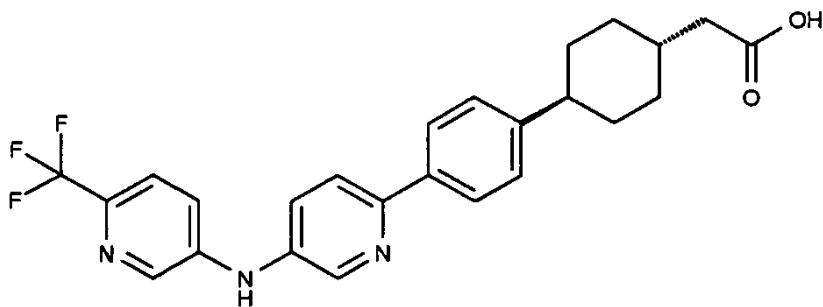
25 A= 0.1 % del Ácido Trifluoroacético (TFA) en Agua

B = 0.05% del Ácido Trifluoroacético (TFA) en Acetonitrilo 0 - 95% de B en 19.0 min, mantener durante 1.8 min

E: Gemini C18 4.6 x 50mm, tamaño de partícula 5µm; 5-100% de ACN/H<sub>2</sub>O + 5mM de NH<sub>4</sub>OH/8min

Ejemplo 5-1.

Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético



30

**A. Ácido {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}- acético metil éster**

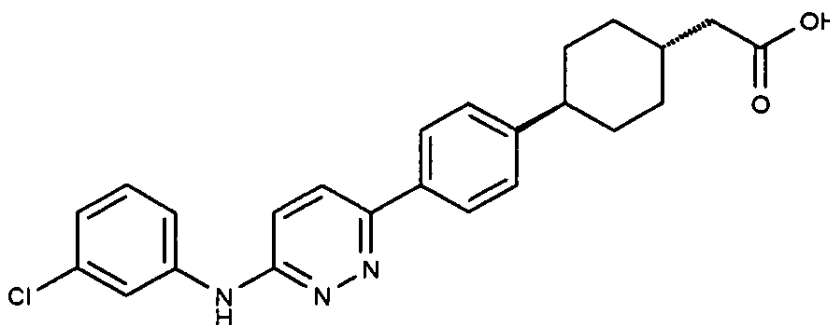
A una solución del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}- acético metil éster (Patente WO2004 047755) (4.0 g, 11.2 mmol, 1.0 equiv) y 2,5-dibromopiridina (3.2 g, 13.4 mmol, 1.2 equiv) en 50 ml de tolueno/etanol (1:1) se le adicionó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (16.8 ml, 3 equiv) seguido por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.38 g, 0.34 mmol, 0.03 equiv). La mezcla bifásica se roció con nitrógeno durante 10 min, luego se calienta a 60 °C por 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se sometió a partición entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, a continuación se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de silica gel (7-40% de EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto base como un sólido de color amarillo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11 (dd, J=13.01, 2.15 Hz, 2 H) 1.41 - 1.54 (m, 2 H) 1.76 - 1.90 (m, 5 H) 2.20 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.46 (tt, J=12.09, 3.19 Hz, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.53 (dd, J=8.59, 0.76 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.46, 2.40 Hz, 1 H) 7.81 (q, J=3.87 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=1.77 Hz, 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 390.0.

**B. Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético metil éster**

Un vial de microondas se cargó con ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}- acético metil éster (3.4 g, 8.8 mmol, 1.0 equiv), 3-amino-6-trifluorometil piridina (2.1 g, 13.1 mmol, 1.2 equiv), carbonato de cesio (7.1 g, 21.9 mmol, 2.5 equiv), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trilsopropilbifenil (X-Phos, 0.42 g, 0.88 mmol, 0.1 equiv) y acetato de paladio (0.30 g, 0.44 mmol, 0.05 equiv), en 20 ml de tolueno/t-butanol (9:1). La suspensión se roció con nitrógeno por 10 min, luego se calienta a 150 °C con calentamiento de microondas durante 45 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, a continuación se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de silica gel, proporciona el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.10 - 1.21 (m, 1 H) 1.51 (qd, J=12.72, 2.78 Hz, 2 H) 1.70 - 1.87 (m, 5 H) 2.26 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.50 (m, 1 H) 3.61 (s, 3 H) 7.33 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 7.89 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.46 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.18 (s, 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 427.3.

**C. Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético**

Una solución en THF del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético metil éster se trató con 10% de LiOH acuoso y se calentó a 50 °C durante la noche. Al terminar la reacción, la mezcla se acidificó con HCl concentrado. El precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.08 - 1.19 (m, 1 H) 1.14 (dd, J=12.63, 2.27 Hz, 1 H) 1.44 - 1.56 (m, 1 H) 1.50 (dd, J=12.51, 2.65 Hz, 1 H) 1.75 (br. S., 1 H) 1.84 (d, J=10.61 Hz, 4 H) 2.14 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.54 (m, 1 H) 7.33 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H) 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.46 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.20 (s, 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 456.3. De manera alternativa, el metil éster se puede disolver en una mezcla de THF y agua, y se trató con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). A continuación la mezcla se puede agitar a 50 grados durante 12 horas, momento en el cual el THF se retira bajo presión reducida para producir una lechada opaca de color blanco, que proporciona el compuesto base como la sal de sodio correspondiente, en la filtración. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 10.05 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H, J = 2.8 Hz), 8.54 (s, 1 H), 7.92 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.86 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.75 (dd, 1 H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.69 (s, 2 H), 7.27 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 2.45 (m, 1 H), 1.84 (m, 4 H), 1.67-1.80 (m, 3 H), 1.41 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H); MS m/z 456 (M-Na+2H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo Referencia 6-1.****Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)- acético**

**A. Ácido [4-(4-Acetil-fenil)-ciclohexil]- acético etil éster**

A una solución a 0°C del ácido (4-fenil-ciclohexil)- acético etil éster (15 g, 61 mmol, 1.0 equiv) en 200 ml de DCM, se le adicionó tricloruro de aluminio (16 g, 122 mmol, 2.0 equiv), poco a poco, durante 15 min. A continuación se le adicionó poco a poco acetil cloruro (4.7 ml, 67 mmol, 1.10 equiv) con una jeringa. La solución homogénea se dejó agitar a 0 °C durante 2 h, luego se apagó cuidadosamente con 300 ml de agua congelada. La mezcla fue extraída con DCM (3 x 150 ml), y los extractos orgánicos se lavaron con solución de salmuera y bicarbonato saturada. La eliminación del solvente *in vacuo* proporciona el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.10 (q, J=11.96 Hz, 2 H) 1.20 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.84 (d, J=11.12 Hz, 4 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 2.17 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 4.07 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 7.22 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=8.08 Hz, 2 H); (M+H)+ 289.1.

**B. Ácido {4-[4-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}- acético etil éster**

A una solución del ácido [4-(4-acetil-fenil)-ciclohexil]- acético etil éster (17 g, 59 mmol, 1.0 equiv) en 100 ml de ácido acético glacial se adicionó ácido glioxílico monohidrato (5.4 g, 59 mmol, 1.0 equiv) como un sólido. La solución se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 40 °C, luego se adicionaron 75 ml de agua seguido por 120 ml de una solución al 28% de hidróxido de amonio hasta que el Ph se midió en 8. A continuación se adicionó hidrazina (2.0 ml, 65 mmol, 1.1 equiv) con una jeringa, y la reacción luego se calentó a 95 °C durante 2 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, un precipitado sólido se filtró completamente para proporcionar el compuesto base, además del producto sin eliminar ácido {4-[4-(5-hidroxi-6-oxo- 1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}- acético etil éster. Esta mezcla se tomó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. (M+H)+ 341.2.

**C. Ácido {4-[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}- acético etil éster**

Un matraz de 50 ml se cargó con ácido {4-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}- acético etil éster (0.76 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv) en 20 ml de tolueno seguido por oxicluro de fósforo (0.62 ml, 6.7 mmol, 3.0 equiv). La suspensión se calentó a 100 °C, momento en el que una solución homogénea se produce. La reacción se agitó durante la noche a 100 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente. La eliminación de los volátiles *in vacuo* proporciona el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 2 H) 1.20 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.43 - 1.53 (m, 2 H) 1.78 - 1.90 (m, 5 H) 2.18 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.44 - 2.52 (m, 1 H) 4.08 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.59 Hz, 2 H); (M+H)+ 359.

**D. Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)- acético etil éster**

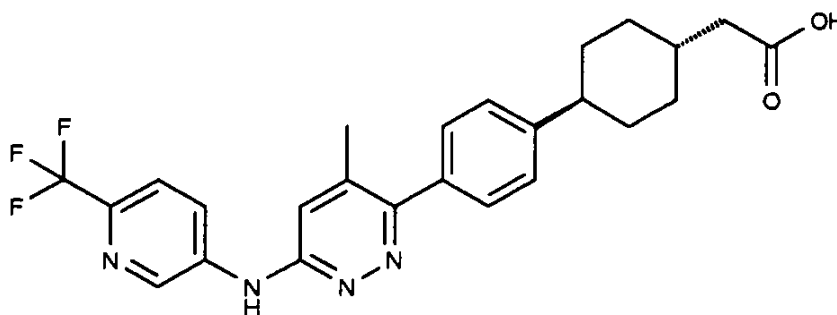
A una suspensión del ácido {4-[4-(6-cloro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}- acético etil éster (2.0 g, 5.6 mmol, 1.0 equiv) en 40 ml de dioxano se le adicionó 3-cloroanilina (0.70 ml, 6.7 mmol, 1.2 equiv) seguido por 2 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla luego se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato, y a continuación los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron. La eliminación del solvente *in vacuo* proporciona el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 2 H) 1.21 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.42 - 1.53 (m, 2 H) 1.86 (t, J=10.99 Hz, 4 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H) 2.18 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.47 (td, J=12.00, 3.03 Hz, 1 H) 4.08 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 7.03 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 3 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.68 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.34 Hz, 2 H); (M+H)+ 450.2.

**E. Ácido 4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)- acético**

A una solución del ácido (4-{4-[6-(3-cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)- acético etil éster (1.8 g) en 50 ml de THF/EtOH (4:1) se le adicionó 5 ml de 10% de LiOH. La reacción se dejó agitar a 50 °C durante 3 h, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La acidificación con HCl concentrado proporciona un precipitado el cual fue recristalizado a partir de EtOH para proporcionar el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.00 - 1.10 (m, 2 H) 1.37 - 1.48 (m, 2 H) 1.61 - 1.71 (m, 1 H) 1.76 (d, J=11.12 Hz, 4 H) 2.05 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 6.92 (ddd, J=7.83, 2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.21, 6.44 Hz, 3 H) 7.49 (ddd, J=8.34, 2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=16.55, 8.97 Hz, 3 H) 8.10 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H); (M+H)+ 422.2.

De manera alternativa, el metil éster se puede disolver en THF y tratar con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). A continuación, la mezcla se puede agitar a 50 grados durante 12 horas, momento en el que se puede adicionar agua y la mayoría del solvente orgánico se puede eliminar bajo presión reducida. La adición del acetonitrilo seguido por el enfriamiento puede producir un precipitado, el cual se puede aislar por filtración para proporcionar el compuesto base como la sal de sodio correspondiente.

**Ejemplo 6-39.****Ácido (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)- acético**



#### A. Ácido [4-(4-Propionil-fenil)-ciclohexil]- acético etil éster

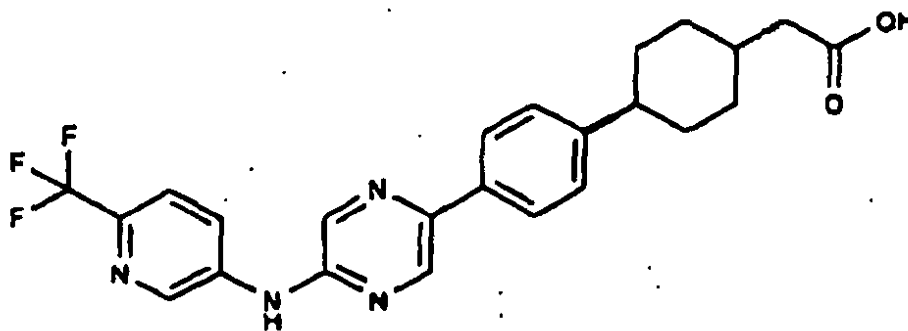
Utilizando cloruro de propionilo en la etapa A para el Ej. 6-1, el compuesto base fue sintetizado de manera análoga:  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.11 - 1.22 (m, 8 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.84 (d, J=10.11 Hz, 4 H) 2.10 (s, 1 H) 2.17 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.41 - 2.51 (m, 1 H) 2.90 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 4.08 (q, J=7.07 Hz, 2H) 7.21 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=8.34 Hz, 2 H).

#### B. Ácido (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)- acético

A partir del ácido [4-(4-Propionil-fenil)-ciclohexil]- acético etil éster, las etapas B-D del Ej. 6-1 se siguieron utilizando la 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina para proporcionar el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.04 - 1.15 (m, 2 H) 1.48 (m, 2 H) 1.74 (m, J=10.99, 4.17 Hz, 1 H) 1.85 (d, J=11.12 Hz, 4 H) 1.99 (d, J=6.32 Hz 2 H) 2.30 (s, 3H) 7.20 (s, 1 H) 7.34 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.84 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.67 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 8.98 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 10.27 (s, 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 471.2.

#### Ejemplo 7.

#### Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético



#### A. Pirazin-2-il-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

A una solución de 5-amino-2-trifluorometilpiridina (0.81 g) en 3 ml de tolueno se le adicionó cloropirazina (0.45 ml, 1.0 equiv) con una jeringa. La solución homogénea se calentó a 95 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de sílica gel (40% de EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.5 (s, 1 H) 7.6 (s, 1 H) 8.0 (s, 1 H) 8.2 (s, 1 H). 8.4 (s, 2 H) 8.8 (s, 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 241.1.

#### B. (5-Bromo-pirazin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

Una solución de pirazin-2-il-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (0.47 g) se disolvió en 50 ml de MeOH y luego se cargó con N-bromosuccinimida (0.35 g) en una única porción como un sólido. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de sílica gel (26% EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 6.7 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.9 (s, 1 H) 8.2 (s, 2 H) 8.6 (s, 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 320.9.

**C. Ácido (4-{4-[5-6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético metil éster**

- 5 Una solución de (5-Bromo-pirazin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-il)-amina (0.072 g) y ácido {4-[4-(5-bromo-piridin- 2-il)-fenil]-ciclohexil}- acético metil éster (0.087 g) en 2 ml de DME se cargó con carbonato de sodio 2 M (1 ml) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.027 g, 0.1 equiv). La mezcla bifásica se roció con nitrógeno durante 3 min, luego se agitó a 130 °C con calentamiento de microondas durante 30 min. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de sílica gel (33% de EtOAc en hexanos) proporciona el compuesto base: (M+H)<sup>+</sup> 471.2.

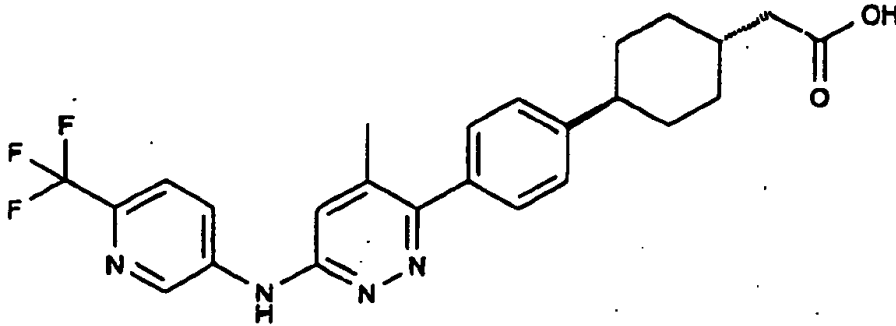
**D. Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético**

- 10 A una solución de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)- acético metil éster (0.051 g) en 4 ml de THF/agua (1:1) se le adicionó hidróxido de litio sólido (0.030 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, luego se calentó a 45 °C por 24 h. La reacción fue neutralizada con ácido clorhídrico 6 N y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para proporcionar el compuesto base: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.1 (s, 2 H) 1.3 (s, 1 H) 1.6 (s, 2 H) 1.9 (s, 6 H) 3.5 (s, 6 H) 7.4 (s, 2 H) 7.9 (s, 1 H) 8.0 (s, 2 H) 8.6 (s, 1 H), 8.6 (s, 1 H) 8.9 (s, 1 H) 9.1 (s, 1 H) 10.9 (s, 1 H): (M+H)<sup>+</sup> 457.1.
- 15 De manera alternativa, el metil éster se puede disolver en THF y tratar con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). A continuación la mezcla se puede agitar a 50 grados durante 12 horas, momento en el que se puede adicionar agua y la mayoría del solvente orgánico se puede eliminar bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido por el enfriamiento puede producir un precipitado, el cual se puede aislar por filtración para proporcionar el compuesto base como la sal de sodio correspondiente.
- 20 La presente invención también abarca las sales farmacéuticamente aceptables de los ejemplos descritos anteriormente. En particular, las sales de potasio, sodio, de ácidos clorhídrico, metanosulfónico, fosfórico, sulfúrico, ter-butil amina, y dietilamina. Las sales se pueden preparar mediante los métodos descritos en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es el ácido (4-{4-[4-metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es

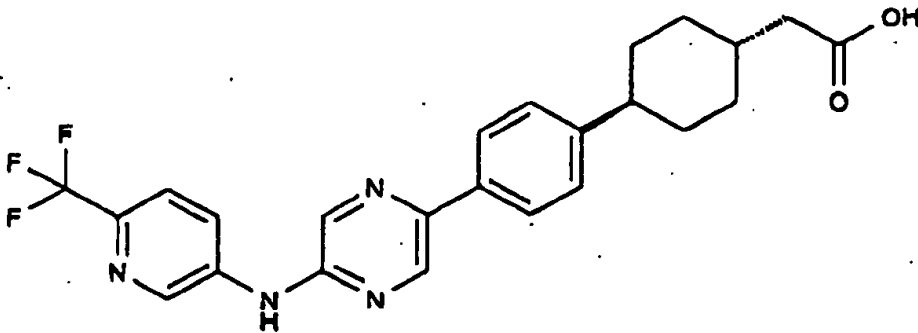


5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. Un compuesto que es el ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, el cual es

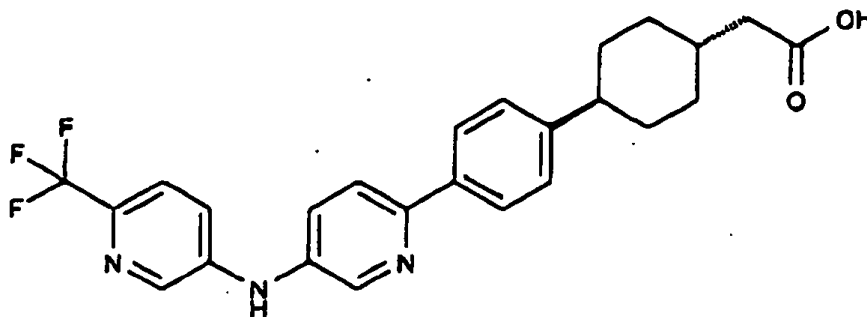


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. Un compuesto que es el ácido (4-(4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil)-ciclohexil)-acético, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, el cual es



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 6 en forma de sal de sodio.

8. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico.

10. Una combinación farmacéutica que comprende:

10 i) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

ii) al menos un compuesto seleccionado de

a) agentes antidiabéticos,

b) agentes hipolipemiantes,

c) agentes anti-obesidad,

15 d) agentes anti-hipertensivos.

e) agonistas de los receptores activadores de los proliferadores de la peroxisoma.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar como un medicamento.

20 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar en el tratamiento de la obesidad, diabetes, bulimia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, pancreatitis, y enfermedad de hígado graso no-alcohólico, aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cardiomiopatía, infarto del miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, aneurisma, restenosis y estenosis vascular.

25 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar en el tratamiento de la diabetes Tipo 2.