

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 115**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 213/74</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/73</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/50</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/76</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/53</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/421</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4427</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4965</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2007 E 11158216 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2402317**

54 Título: **Inhibidor de DGAT**

30 Prioridad:

**31.03.2006 US 787859 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.11.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SERRANO-WU, MICHAEL H;  
KWAK, YOUNG-SHIN y  
LIU, WENMING**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 430 115 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

Inhibidor de DGAT

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 salida de 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 prevalencia de la obesidad en todo el mundo y a la falta de eficacia en las actuales terapias de medicamentos, son necesarias terapias farmacológicas novedosas para la obesidad.

10 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. La DGAT es una 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. 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.

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

25 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.

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

30 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 diésteres del ácido fosfónico que tienen actividad inhibidora de DGAT.

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

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

US 2005/0101660 A1 revela derivados de dibenzo-p-dioxano que tienen actividad inhibidora de DGAT.

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

40 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.

45 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.

WO 02/11724 A2 se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden 2-piridinaminas que se pueden utilizar para prevenir muerte celular isquémica.

50 WO 03/062215 A1 se relaciona con tia-/oxa-/pirazoles sustituidos para inhibir la actividad de una o más proteínas quinasas.

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.

5 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.

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.

10 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.

WO 2005/012295 A1, se relaciona con derivados benzoisotiazoldioxo tiazol sustituidos que son útiles para tratar la diabetes.

15 WO 2005/016862 A1, se relaciona con derivados del ácido arilalcanoico sustituidos que tiene actividad supresora de la producción de la prostaglandina.

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.

20 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.

WO 2005/116003 A2, se relaciona con derivados sustituidos del dióxido de oxazolobenzoisotiazol 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.

25 WO 99/24404, se relaciona con los compuestos de piridina sustituidos que son útiles como agentes antiinflamatorios.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona un derivado que es útil para tratar o prevenir condiciones o trastornos asociados con actividad de DGAT1 en animales, particularmente humanos.

30 El agente provisto por la invención es Ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexilo)-acético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también provee un método para la preparación del Ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexilo)-acético.

35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se definió anteriormente y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. los compuestos de la invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee una combinación farmacéutica que comprende:

i) un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

ii) al menos un compuesto seleccionado de

a) agentes antidiabéticos

40 b) agentes hipolipidémicos

c) agentes antiobesidad,

d) agentes antihipertensivos,

e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma.

45 La presente invención también provee un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso como un medicamento.

50 La presente invención también provee un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de 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.

5 El tratamiento de prevención de los trastornos o condiciones relacionados con la DGAT listados más arriba consiste en la administración a un sujeto que así lo requiere de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en esta invención. El tratamiento puede incluir también coadministración con agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención también provee un compuesto como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la diabetes Tipo 2.

10 La presente invención también provee metil éster del ácido {4-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético, o una sal del mismo, y un proceso para su preparación.

La presente invención también provee metil éster del ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético, o una sal del mismo, y un proceso para su preparación.

15 La presente invención también provee metil éster del ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, o una sal del mismo, y un proceso para su preparación.

Descripción detallada de la invención

El compuesto de la invención, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes posee uno o más centros estereogénicos. Los diastereómeros resultantes, isómeros ópticos, i.e., enantiómeros e isómeros geométricos, y mezclas de los mismos.

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

En los compuestos iniciales y los intermedios que se convierten en el compuesto 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 o tengan lugar otras reacciones secundarias indeseadas.

30 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.

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

40 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*.

45 La invención también se relaciona con cualquier intermediario novedoso y procesos para su manufactura.

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 (antípodos), racematos o mezclas de estos. Los posibles isómeros mencionados o las mezclas de estos están dentro del alcance de esta invención.

50 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, el compuesto de la invención se obtiene ya sea en la forma libre, o en forma de sal del mismo, preferiblemente, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- El compuesto de la presente invención que contiene grupos ácidos, se puede 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(hidroxi metil)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.
- 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.
- El compuesto de la invención, en general, puede ser convertido en sales de adición ácidas, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, fosfórico o un ácido hidrohálico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcano-carboxílicos (C1-C4) los cuales, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos (C1-C4), por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos, los cuales son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo por halógeno). Se prefieren sales formadas con ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico.
- Estas sales pueden ser preparadas por suspensión o disolución de los compuestos preferidos o un solvente orgánico o agua o una mezcla apropiada de los dos, seguida por adición del ácido apropiado. La sal resultante puede ser aislada por precipitación o por eliminación del solvente. La precipitación de la sal puede ser potenciada mediante la adición de cosolventes tales como solventes etéreos o acetonitrilo, enfriamiento, siembra, u otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.
- Los derivados profármacos de los compuestos de la invención son derivados que después de la administración liberan el compuesto original in vivo a través de algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico o a través de acción enzimática es convertido en el compuesto original. Derivados profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como el que se describe aquí. Se prefieren derivados éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvolisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, cicloalquil ésteres, ésteres de alqueno inferior, bencil ésteres, alquil ésteres inferiores mono o disustituidos, tales como los alquil ésteres inferiores  $\omega$ -(amino, mono o dialquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior), los alquil ésteres inferiores  $\alpha$ -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior o alquil ésteres inferiores de alquilaminodicarboxilo diinferior, tales como el pivaloiloxi metil éster y similares usados convencionalmente en la técnica.
- El compuesto, incluyendo sus sales, también se puede obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.
- 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.
- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas apropiadas para administración por vía enteral, tal como oral o rectal; administración 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.
- Por lo tanto, el compuesto farmacológicamente activo de la invención se puede 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:
- diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
  - lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenoglicol; también para los comprimidos
  - aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa y o polivinilpirrolidona; si se desea
  - desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

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

5 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 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.

10 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 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.

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:

20 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 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 acarbosa; GLP-1 (glucagón similar al péptido-1), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como la vildagliptina;

30 b) agentes hipolipidémicos 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 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;

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

40 d) agentes anti-hipertensivos, por ejemplo, diuréticos de bucle 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 ytrandolapril; inhibidores de la bomba Na-K-ATPasa de la 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, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

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

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).

5 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 hipolipidémicos como se describe anteriormente.

10 La presente invención se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas como las descritas anteriormente para uso como medicamento.

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.

15 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.

20 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 Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero con necesidad de este.

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.

30 Las propiedades citadas anteriormente son demostrables con pruebas en *vitro* e en *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 en *vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e en *vivo* ya sea por vía enteral, vía parenteral, de manera ventajosa vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación en *vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente  $10^{-2}$  molar y  $10^{-8}$  molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva en *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.

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

40 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.

45 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.

50 Para 50 mL, 0.5 mL de dioleína 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.

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.

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 vórtex utilizando un vórtex 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 vórtex utilizando un vórtex multi-tubo Troemner (ajuste 7, durante 10 seg). La(s) placa(s) se incuban durante 30 min a RT.

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

9. La(s) placa(s) se centrifugaron a 162 x g (1000 rpm para rotor GH-3.8) durante 5 min utilizando una centrífuga 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 tripalmitoleina 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.

#### Métodos de preparación

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. Ejemplificaciones adicionales se encuentra en los ejemplos específicos proporcionados.

#### Ejemplo

El siguiente Ejemplo esta previsto para ilustrar 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:

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

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:

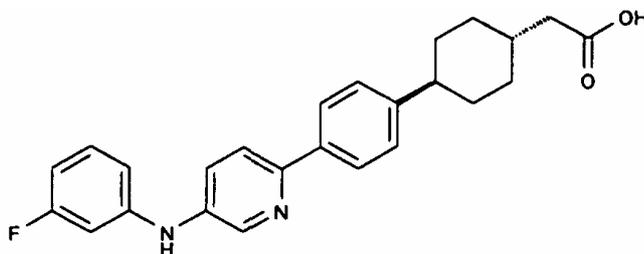
A= 0.1 % del Ácido Trifluoroacético (TFA) en Agua

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 5um; 5-100% de ACN/H<sub>2</sub>O + 5mM de NH<sub>4</sub>OH/8min

### Ejemplo 5-17.

#### 5 Ácido (4-{4-[6-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



#### A. Ácido {4-[4-(5-Nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético metil éster

10 A una solución de 2-bromo-5-nitropiridina (0.81 g, 4.0 mmol, 1.0 equiv) y ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético metil éster (1.5 g, 4.0 mmol, 1.05 equiv) en 20 MI DME se agregó 2 MI solución saturada de carbonato de potasio seguida por 50 mg de catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. La reacción se calentó entonces a 80 °C durante el fin de semana. La eliminación de volátiles en vacuo seguida por cromatografía en sílica gel (20% EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.94 - 1.06 (m, 1 H) 1.00 (dd, J=12.76, 2.15 Hz, 2H) 1.30 - 1.42 (m, J=12.82, 12.60, 12.60, 2.91 Hz, 2 H) 1.65 (br. S., 2 H) 1.68 (d, J=3.54 Hz, 3 H) 2.11 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 3.46 (s, 3 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.08 (dd, J=8.84, 0.51 Hz, 1 H) 8.47 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 9.27 (d, J=2.27 Hz, 1 H) (M+H)<sup>+</sup> 355.1.

#### B. Ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético metil éster

20 A una solución de ácido {4-[4-(5-Nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético metil éster (1.4 g, 4.0 mmol) en 20 MI EtOH se agregó Pd/C (0.4 g) seguida por formiato de amonio (2 g). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 4 h, luego fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada a través de Celite. La eliminación del solvente en vacuo produjo el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.08 - 1.20 (m, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 1 H) 1.48 (dd, J=12.57, 2.46 Hz, 2H) 1.81 (d, J=11.75 Hz, 6 H) 2.26 (d, J=6.69 Hz, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 6.98 (dd, J=8.59, 2.78 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.00 (d, J=2.65 Hz, 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 325.2.

#### 25 C. Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético metil éster

30 A una solución de Ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético metil éster (0.10 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) y ácido 3-fluorofenil borónico (0.086 g, 0.61 mmol, 2.0 equiv) en 5 MI diclorometano se agregó piridina (0.05 MI, 0.61 mmol, 2.0 equiv), acetato de cobre (II) (0.084 g, 0.46 mmol, 1.5 equiv) y tamices moleculares de 4Å. La mezcla heterogénea se dejó en agitación abierta a la atmósfera durante 18 h. La purificación por cromatografía en sílica gel (20-45% EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.12 - 1.27 (m, 2 H) 1.47 (br. S., 1 H) 1.53 (dd, J=12.51, 2.65 Hz, 1 H) 1.67 (br. S., 1 H) 1.85 (d, J=12.38 Hz, 4 H) 2.29 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 3.34 (s, 2 H) 3.64 (s, 3 H) 6.69 (td, J=8.46, 2.53 Hz, 1 H) 6.89 (dt, J=11.62, 2.15 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=7.83, 1.77 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.34 Hz, 2H) 7.63 (dd, J=8.59, 2.78 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.47 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 419.3.

#### 35 D. Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

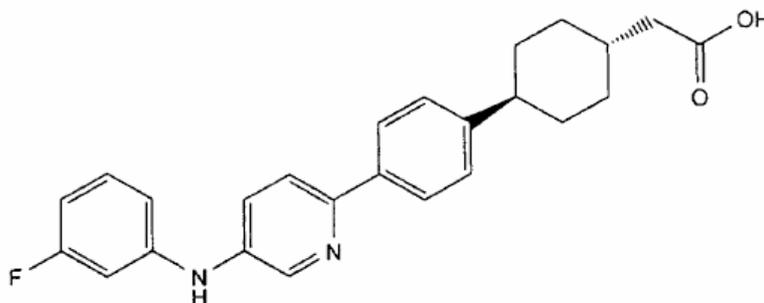
40 A una solución de ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético metil éster (0.10 g) en 5 MI THF se agregó 5 MI de una solución de 4 M LiOH. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se calentó a 60 °C durante la noche. La acidificación a pH 1 usando HCl concentrado generó un precipitado el cual fue filtrado para producir el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.95 - 1.12 (m, 1 H) 1.02 (dd, J=11.62, 9.35 Hz, 2 H) 1.33 (br. S., 1 H) 1.38 (dd, J=12.51, 2.65 Hz, 2 H) 1.62 (d, J=9.35 Hz, 2 H) 1.71 (d, J=10.11 Hz, 4 H) 2.03 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 6.64 - 6.73 (m, 1 H) 6.86 - 6.93 (m, 2 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.21 - 7.35 (m, 1 H) 7.78 (d, J=8.34 Hz, 2H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H) 7.89 - 7.97 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 9.26 (br. S., 1 H); (M+H)<sup>+</sup> 405.1.

45 La presente invención también cubre cualquier sal del ejemplo descrito aquí más arriba. En particular, las sales de potasio, sodio, de los ácidos clorhídrico, metanosulfónico, fosfórico, sulfúrico, tert-butilamina y dietilamina. Las sales pueden ser preparadas por los métodos aquí descritos.

## REIVINDICACIONES

1. Ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexilo)-acético o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 2. Un compuesto de la Reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. Ácido {4-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético metil éster, o una sal del mismo.

4. Ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético metil éster, o una sal del mismo.

10 5. Ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, metil éster o una sal del mismo.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 3, o una sal del mismo, que comprende agregar catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a 2-bromo-5-nitropiridina y ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético metil éster.

15 7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende agregar paladio sobre carbono y formiato de amonio a ácido {4-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético metil éster.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 5, o una sal del mismo, que comprende agregar piridina, acetato de cobre (II) y tamices moleculares de 4Å a ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético metil éster.

20 9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, el cual comprende agregar LiOH a ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, metil éster.

10. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico.

12. Una combinación farmacéutica que comprende:

i) un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

ii) al menos un compuesto seleccionado de

30 a) agentes antidiabéticos,

b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes anti-obesidad,

d) agentes anti-hipertensivos.

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

35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar como un medicamento.

40 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 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.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar en el tratamiento de la diabetes Tipo 2.